

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
ReFacto AF 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur vismaz 250 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 62,5 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur vismaz 500 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 125 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur vismaz 1000 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 250 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur vismaz 2000 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 500 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
Katrs flakons satur vismaz 250 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 62,5 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
Katrs flakons satur vismaz 500 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 125 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
Katrs flakons satur vismaz 1000 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 250 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
Katrs flakons satur vismaz 2000 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 500 SV alfa moroktokoga.

ReFacto AF 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē  
Katrs flakons satur vismaz 3000 SV\* alfa moroktokoga\*\* (morococog alfa\*\*).  
Pēc izšķīdināšanas katrs ml šķīduma satur aptuveni 750 SV alfa moroktokoga.

\* Aktivitāte (Starptautiskās vienībās) ir noteikta, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēno pārbaudes metodi.  
Specifiskā ReFacto AF aktivitāte ir 7600-13800 SV/mg olbaltumvielu.

\*\* Cilvēka VIII koagulācijas faktoru iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģiju no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām. Alfa moroktokogs ir glikoproteīns, kas satur 1438 aminoskābes, kuru secība ir

salīdzināma ar VIII faktora 90 + 80 kDa formu (t.i. ar izlaistu B-domēnu) un līdzīga no plazmas izdalītajai transformētajai molekulai.

ReFacto ražošanas process tika modificēts, lai šūnu kultūras apstrādes, attīrīšanas un gatavās zāļu formas ieguves procesā eliminētu jebkurus eksogēnos cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīnus, turklāt preparāta nosaukums tika mainīts pret ReFacto AF.

#### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Pēc izšķīdināšanas katrs flakons vai pilnšļirce satur 1,27 mmol (29 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### **3. ZĀĻU FORMA**

#### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Balts vai gandrīz balts liofilizāts/pulveris

Dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs

#### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Balts vai gandrīz balts liofilizāts/pulveris pilnšļirces augšējā nodalījumā

Dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs pilnšļirces apakšējā nodalījumā

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Pacientu ar A hemofīliju (iedzimts VIII faktora trūkums) ārstēšanai un asiņošanas profilaksei.

ReFacto AF ir piemērots lietošanai visu vecumu pieaugušajiem un bērniem, ieskaitot jaundzimušos.

ReFacto AF nesatur Villebranda (*Willebrand*) faktoru un tādēļ nav indicēts Villebranda slimības gadījumā.

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu drīkst veikt tikai ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze A hemofīlijas ārstēšanā.

#### Terapijas uzraudzība

Ārstēšanas kursa laikā iesaka noteikt VIII faktora līmeni, lai vadītos pēc ieteikumiem devu izvēlē un noteiktu atkārtotas infūzijas ievadīšanas biežumu. Atsevišķiem pacientiem var būt atšķirīga atbildes reakcija uz VIII faktoru, uzrādot atšķirīgu pusperiodu un atjaunošanos. Iespējams, pacientiem ar pārāk lielu vai pārāk mazu ķermeņa masu būs jākorģē no ķermeņa masas atkarīgās devas. It īpaši lielas ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā obligāti jāveic aizstājterapijas precīza uzraudzība, izmantojot koagulācijas analīzes (plazmas VIII faktora aktivitāte).

Novērojot pacienta VIII faktora aktivitāti ārstēšanas laikā ar ReFacto AF, ir ieteicams izmantot hromogēnās pārbaudes metodi. Izmantojot *in vitro* uz tromboplastīna laiku (aPTT) balstītu vienas stadijas recēšanas pārbaudes metodi VIII faktora aktivitātes noteikšanai pacientu asins paraugos, plazmas VIII faktora aktivitātes rezultātus var būtiski ietekmēt gan aPTT reaģenta veids, gan pārbaudē

izmantotais atsauces standarts. Turklāt būtiski var atšķirties uz aPTT balstītas vienas stadijas recēšanas pārbaudes metodes un hromogēnās pārbaudes metodes rezultāti. Parasti vienas stadijas recēšanas pārbaudes metode dod par 20–50% zemāku rezultātu, nekā hromogēnā substrāta metode. Lai koriģētu šo neatbilstību, var izmantot ReFacto AF laboratorisko standartu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas ir īpaši svarīgi, mainot laboratoriju un/vai izmantotos reaģentus.

### Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums ir atkarīgs no VIII faktora deficīta smaguma pakāpes, no asiņošanas lokalizācijas un apjoma, un no pacienta klīniskā stāvokļa. Ordinējamās devas jānosaka, vadoties pēc pacienta klīniskās atbildes reakcijas. Inhibitora klātbūtnē nepieciešams lietot lielākas devas vai nepieciešama atbilstoša specifiska ārstēšana.

Ievadāmo VIII faktora vienību skaits ir izteiktas starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst pašreiz PVO apstiprinātajiem standartiem VIII faktora produktiem. VIII faktora aktivitāte plazmā ir izteikta vai nu procentos (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu) vai SV (attiecībā pret VIII faktora Starptautisko standartu plazmā). Viena VIII faktora aktivitātes SV atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Citām alfa moroktokogu saturošām zālēm, kas ir reģistrētas lietošanai ārpus Eiropas, ir atšķirīga ražošanas aktivitāte, kas kalibrēta atbilstoši PVO starptautiskajam standartam, balstoties uz vienas stadijas recēšanas pārbaudes metodi; šo zāļu piešķirtais nosaukums ir XYNTHA. Tā kā XYNTHA un ReFacto AF aktivitāte tika kalibrēta ar atšķirīgām metodēm, 1 SV zālēm XYNTHA (kalibrēts, izmantojot vienas stadijas pārbaudes metodi) atbilst aptuveni 1,38 SV ReFacto AF (kalibrēts, izmantojot hromogēnās pārbaudes metodi). Nozīmējot ReFacto AF pacientam, kurš parasti tiek ārstēts ar XYNTHA, ārstējošais ārsts var apsvērt devas pielāgošanas ieteikumus, kas balstīti uz VIII faktora atšķirīgajām atjaunošanās vērtībām.

Balstoties uz savu pašreizējo režīmu, cilvēkiem ar A hemofīliju ieteicams ceļojumu laikā ņemt līdzī plānotajai lietošanai atbilstošus VIII faktora krājumus. Pirms ceļojuma pacientiem ieteicams konsultēties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

### Terapija pēc pieprasījuma

Nepieciešamā VIII faktora devas aprēķināšana pamatojas uz empīriskiem datiem, kur VIII faktora 1 SV uz kilogramu ķermeņa masas ierosina plazmas VIII faktora aktivitāti par 2 SV/dl uz SV/kg. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

Nepieciešamās vienības (SV) = ķermeņa masas (kg) x vēlamais VIII faktora palielinājums (% vai SV/dl) x 0,5 (SV/kg uz SV/dl), kur 0,5 SV/kg uz SV/dl atspoguļo tādas stāvokļa uzlabošanās apgriezto lielumu, kuru parasti novēro pēc VIII faktora infūzijas.

Nepieciešamajam daudzumam un lietošanas biežumam vienmēr jābūt orientētam uz individuālā gadījuma klīnisko efektivitāti.

Asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst nokristies zem noteiktā plazmas līmeņa (% no normālā vai SV/dl) attiecīgajā laika periodā. Devu piemērošanai asiņošanas epizožu un operāciju laikā iesaka izmantot sekojošo tabulu:

<b>Asiņošanas apjoms/ Ķirurģiskās procedūras veids</b>	<b>Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)</b>	<b>Devu biežums (stundās)/ Terapijas ilgums (dienās)</b>
<b>Asiņošanas</b> Agrīnas hemartrozes, muskuļu asiņošanas vai asiņošanas mutes dobumā	20-40	Atkārtot katras 12-24 stundas. Ne mazāk par 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, izzūd vai līdz tiek panākta izveseļošanās.
Daudz intensīvākas hemartrozes, muskuļu asiņošanas vai hematomas	30-60	Infūziju atkārtot katras 12-24 stundas 3-4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūtā simptomātika.
Dzīvībai bīstamas asiņošanas	60-100	Infūziju atkārtot katras 8-24 stundas, līdz tiek novērsti draudi.
<b>Ķirurģijā</b> Mazā ķirurģija, ieskaitot zoba ekstrakcijas	30-60	Katras 24 stundas, vismaz 1 dienu, līdz tiek panākta izveseļošanās.
Lielā ķirurģija	80-100 (pirms un pēc operācijas)	Infūziju atkārtot katras 8-24 stundas līdz tiek sasniegta adekvāta brūces sadzīšana, pēc tam vēl vismaz 7 dienas, lai nodrošinātu VIII faktora aktivitāti no 30% līdz 60% (SV/dl).

### Lietošana profilaktiskos nolūkos

Ilgtermiņa asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofīliju parastās VIII faktora devas ir 20 līdz 40 SV uz ķermeņa masas kilogramu ar 2 līdz 3 dienu intervāliem. Dažos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki starpdevu intervāli vai lielākas devas.

### Pediātriskā populācija

Ārstējot ar ReFacto AF mazus bērnus, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir jāņem vērā, ka viņiem būs nepieciešamas relatīvi lielākas devas nekā pieaugušajiem un lieliem bērniem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos netika ietverti pacienti no 65 gadu vecuma. Gados vecākiem cilvēkiem deva jānosaka individuāli.

### Nieru vai aknu darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi par devu pielāgošanu pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti.

### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

ReFacto AF ievada intravenozas infūzijas veidā vairāku minūšu laikā pēc liofilizētā pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai šķīdināšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (pievienots).

Ievadīšanas ātrums ir atkarīgs no tā, kā jūtas pacients. Ja zāles ievada personas, kuras nav veselības aprūpes speciālisti, ieteicams viņus attiecīgi apmācīt.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija pret kāmjū olbaltumvielu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacients var izmantot vienu no noņemamajām marķējuma uzlīmēm, kas ir uz flakona vai pilnšļirces, lai pierakstītu sērijas numuru savā dienasgrāmatā vai lai ziņotu par kādām blakusparādībām.

#### Paaugstināta jutība

Ir novērotas alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas, lietojot ReFacto AF. Šīs zāles satur kāmjū olbaltumvielu „pēdas”. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja parādās paaugstinātas jutības simptomi, nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāsaazinās ar savu ārstu. Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīniem simptomiem, ieskaitot nātreni, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāievēro vispārpieņemtie medicīnas standarti šoka terapijai.

#### Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofīlijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 50 terapijas dienās, bet saglabājas visu mūžu, lai arī risks ir retāk sastopams.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofīlijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

#### Ziņojumi par efektivitātes trūkumu

Klīniskajos pētījumos un ReFacto pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par efektivitātes trūkumu galvenokārt pacientiem, kuriem zāles tika ievadītas profilakses nolūkos. Efektivitātes trūkums, saskaņā ar ziņojumiem, izpaudās kā mērķa locītavu asiņošana, asiņošana citās locītavās vai arī pacienta subjektīvās izjūtas par to, ka asiņošana ir atkārtojusies. Lai nodrošinātu adekvātu reakciju

uz terapiju, parakstot ReFacto AF, ir svarīgi individuāli titrēt un uzturēt katra pacienta faktora līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Sirds-asinsvadu notikumi

Pacienti ar esošiem sirds-asinsvadu riska faktoriem aizstājterapija ar VIII faktoru var paaugstināt sirds-asinsvadu notikumu risku.

### Ar katetra ievadi saistītas komplikācijas

Ja ir nepieciešama centrālā venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāapsver risks, kas saistīts ar CVPI radītām komplikācijām, ieskaitot lokālas infekcijas, bakterēmiju un katetra vietas trombozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Nātrija saturs

Pēc sagatavošanas zāles satur 1,27 mmol (29 mg) nātrija katrā flakonā vai pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 1,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Atkarībā no pacienta ķermeņa masas un ReFacto AF devas pacienti varētu saņemt vairākus flakonus vai pilnšļirces. Tas ir jāņem vērā, ja pacients ievēro diētu ar zemu sāls saturu.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav saņemti ziņojumi par rekombinanto VIII koagulācijas faktoru saturošu līdzekļu mijiedarbību ar citām zālēm.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par VIII faktora ietekmi uz reprodukcijas funkcijām, tādējādi nav pieejami dati par ietekmi uz fertilitāti. Tā kā sievietēm A hemofīlija sastopama reti, nav pieredzes par VIII faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti periodā. Tādēļ VIII faktoru grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ReFacto AF neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Retos gadījumos ar ReFacto ārstētajiem pacientiem ir novērotas paaugstinātas jutības vai alergiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, dedzināšanas un durstīšanas sajūta infūzijas vietā, drebuļi, pietvīkums, ģeneralizēta nātrene, galvassāpes, nātrene, hipotensija, letargija, slikta dūša, nemiers, tahikardija, spiediena sajūta krūtīs, tirpšana, vemšana un sēkšana), kas atsevišķos gadījumos var attīstīties līdz smagai anafilaksei, tajā skaitā šokam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ReFacto AF var saturēt kāmjū olbaltumvielu „pēdas”. Ļoti retos gadījumos ir novērota antivielu veidošanās pret kāmjū olbaltumvielām, tomēr klīniskas sekas nav novērotas. ReFacto pētījumā 20 no 113 (18 %) agrāk ārstētiem pacientiem palielinājās CHO antivielu titrs, tomēr klīniskā ietekme netika novērota.

A hemofīlijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ReFacto, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofīlijas centru.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamā tabula ir izveidota saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un ieteikto terminu līmeni). Biežums novērtēts saskaņā ar šādām kategorijām: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots klīniskajos pētījumos ar ReFacto vai ReFacto AF. Biežums ir noteikts pēc terapijas laikā novērotām jebkādas cēloņsakarības nevēlamām blakusparādībām, kas radušās apkopotos klīniskos pētījumos 765 personām.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Bieži <math>\geq 1/100</math> līdz <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Retāk <math>\geq 1/1000</math> līdz <math>&lt; 1/100</math></b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana (IeNP)*		VIII faktora nomākšana (IeĀP)*
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta apetīte	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Perifērā neiropātija; miegainība; disģēzija
Sirds funkcijas traucējumi			Stenokardija; tahikardija; sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hemorāģija; hematoma	Hipotensija; tromboflebīts; karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Klepus		Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja; vemšana; sāpes vēderā; nelabums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene; izsitumi; nieze	Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Drebuļi; reakcija katetra ievadīšanas vietā	Astēnija; reakcija injekcijas vietā; sāpes injekcijas vietā; iekaisums injekcijas vietā
Izmeklējumi		Pozitīvs antivielu tests; pozitīvs VIII antifaktora antivielu tests	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis; paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis; paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīnīfosfokināzes līmenis asinīs

\* Biežums ir balstīts uz visiem FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti; IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.



## Pediatriskā populācija

Ziņots par vienu cistas gadījumu 11 gadus vecam pacientam un vienu apjukuma gadījumu 13 gadus vecam pacientam, un abi, iespējams, ir saistīti ar ReFacto AF lietošanu.

ReFacto AF drošums tika vērtēts pētījumos, kuros iekļauti gan iepriekš ārstēti pieaugušie, gan iepriekš ārstēti bērni un pusaudži (n=18, vecums: 12-16 gadi pētījumā un n=49, vecums: 7-16 gadi palīgpētījumā), kur 7–16 gadus veciem bērniem blakusparādības tika konstatētas biežāk nekā pieaugušajiem. Tika iegūti papildu dati par drošumu bērniem pētījumos, kuros iekļauti gan iepriekš ārstēti (n=18, vecums: līdz 6 gadiem un n=19, vecums: no 6 līdz 12 gadiem), gan iepriekš neārstēti (n=23, vecums: līdz 6 gadiem) pacienti un kuros apstiprināts drošuma profils, kas līdzīgs pieaugušajiem pacientiem novērotajam profilam.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#)

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par rekombinantā VIII koagulācijas faktora pārdozēšanas simptomiem.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, VIII asins koagulācijas faktors; ATĶ kods: B02BD02.

ReFacto AF satur rekombinantu VIII koagulācijas faktoru ar atšķeltu B-domēnu (alfa moroktokogu). Tas ir glikoproteīns ar molekulmasu apmēram 170000 Da, kas sastāv no 1438 aminoskābēm. ReFacto AF ir rekombinanta substance uz DNS bāzes, kuras īpašības ir līdzīgas endogēnā VIII faktora īpašībām. VIII faktora aktivitāte ir ievērojami samazināta A hemofilijas pacientiem, un tādēļ viņiem ir nepieciešama aizstājterapija.

VIII faktors saistās ar Villebranda (*Willebrand*) faktoru pacienta asinsrites sistēmā, ja to ievada hemofilijas slimniekiem.

Aktivētais VIII faktors darbojas kā kofaktors IX faktora aktivizācijai, paātrinot X faktora konversāciju par aktivētu X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Pēc tam trombīns pārvērš fibrinogēnu fibrīnā, un veidojas trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīta iedzimta asins koagulācijas slimība, ko izraisa samazinātais VIII:C faktora līmenis, un tā rezultātā vai nu spontāni vai arī negadījumu vai traumu dēļ izteikti asiņo locītavas, muskuļi un iekšējie orgāni. Aizstājterapijas rezultātā palielinās VIII faktora līmenis plazmā, tādējādi ir iespējama īslaicīga faktora deficīta un noslieces uz asiņošanām korekcija.

## Klīniskā efektivitāte

Turpmāk tabulā norādītie dati ir saistīti ar ReFacto AF pētījumu datiem par IeNP un IeĀP ,kuri jaunāki par 12 gadiem.

## Lietošanas un efektivitātes rezultāti pediatrikajā populācijā

	<b>IeĀP &lt;6 gadiem</b>	<b>IeĀP 6–12 gadi</b>	<b>IeNP &lt;6 gadiem</b>
Deva pēc ķermeņa masas (SV/kg) vienā infūzijā profilaksei, <sup>a</sup> mediānā vērtība (min.; maks.)	N=14 36 SV/kg (28; 51)	N=13 32 SV/kg (21; 49)	N=22 46 SV/kg (17; 161)
Kopējais ikgadējais asiņošanas biežums visiem pacientiem, <sup>b</sup> mediānā vērtība (min.; maks.)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Kopējais ikgadējais asiņošanas biežums pacientiem, kuri ziņoja pēc terapijas pēc pieprasījuma pētījuma sākumā, <sup>c</sup> mediānā vērtība (min.; maks.)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Kopējais ikgadējais asiņošanas biežums pacientiem, kuri ziņoja pēc lietošanas profilaktiskos nolūkos pētījuma sākumā <sup>c</sup> mediānā vērtība (min.; maks.)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Deva pēc ķermeņa masas (SV/kg) vienā asiņošanas epizodē asiņošanas novēršanai, mediānā vērtība (min.; maks.)	N=13 35 SV/kg (28; 86)	N=14 33 SV/kg (17; 229)	N=21 55 SV/kg (11; 221)
Asiņošanas gadījumi (%), kas veiksmīgi novērsti ar ≤ 2 infūzijām	98,7%	98,8%	96,7%

<sup>a</sup> ReFacto AF devas lielumu un lietošanas biežumu pētījumā pēc saviem ieskatiem noteica pētnieks saskaņā ar vietējiem aprūpes standartiem.

<sup>b</sup> Pacientiem IeNP pētījumā nebija regulāri jāsaņem ārstēšana profilaktiskos nolūkos, tomēr lielākā daļa pacientu, izņemot vienu personu (kas saņēma tikai terapiju pēc pieprasījuma), regulāri saņēma infūziju profilaktiskos nolūkos. Iesākumā vairāki pacienti infūzijas saņēma pēc pieprasījuma, bet dalības laikā pārgāja uz profilaktisko ārstēšanu, kā arī daži pacienti sporādiski saņēma infūzijas profilaktiskos nolūkos.

<sup>c</sup> Pacienti IeĀP pētījumā par FVIII terapijas veidu (profilaktiski vai pēc pieprasījuma) ziņoja pētījuma sākumā, un netika pieprasīts uzturēt šo terapijas veidu, lai varētu piedalīties pētījumā. ReFacto AF devas lielumu un lietošanas biežumu pētījumā pēc saviem ieskatiem noteica pētnieks saskaņā ar vietējiem aprūpes standartiem.

Jāņem vērā, ka ikgadējais asiņošanas biežums nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

### Imūnās tolerances indukcija

Imūnās tolerances indukcijas (ITI) dati tika savākti, novērojot pacientus ar A hemofīliju, kuriem bija attīstījušies inhibitori pret VIII faktoru. Kā daļu no galvenā ReFacto AF pētījuma iepriekš neārstētiem pacientiem (IeNP), tika pārskatīti 25 pacientu ITI dati (15 ar augstiem titriem un 10 ar zemiem titriem). No šiem 25 pacientiem 20 pacientiem inhibitoru titrs bija krities līdz < 0,6 BV/ml, no kuriem sākotnēji 11 no 15 pacientiem bija augsti titri (≥ 5 BV/ml) un 9 no 10 pacientiem bija zemi titri. No 6 pacientiem, kuriem attīstījās zema titra inhibitori, bet kuri nesaņēma ITI, 5 bija līdzīgs titra kritums. Nav pieejami dati ne par vienu ilgtermiņa iznākumu.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

ReFacto farmakokinētiskās īpašības, kas iegūtas 18 iepriekš ārstētu pacientu krusteniskā pētījumā, kurā notika pāreja no ReFacto lietošanas uz no plazmas iegūtu FVIII koncentrātu, izmantojot hromatogēnā substrāta metodi (skatīt 4.2. apakšpunktu), atspoguļotas tabulā.

Farmakokinētisko parametru novērtējums, lietojot ReFacto iepriekš ārstētiem A hemofīlijas pacientiem			
PK parametrs	Vidējais	SN	Diapazona vidējais
AUC <sub>t</sub> (SV·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (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
atjaunošanās (SV/dl palielinājums FVIII:C uz SV/kg FVIII ņemtais)	2,4	0,38	2,5

Saīsinājumi: AUC<sub>t</sub> = laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz pēdējai izmēramai koncentrācijai; t<sub>1/2</sub> = pusperiods; CL = klīrenss; FVIII:C = FVIII aktivitāte; MRT = deva/AUC

Pētījumā, kurā, izmantojot hromogēnā substrāta metodi, tika mērīta ReFacto AF, ReFacto un FVIII aktivitāte pacienta plazmā, tika parādīts, ka ReFacto AF ir ReFacto bioekvivalents. ReFacto AF ģeometriskā mazāko kvadrātu attiecība pret ReFacto atjaunošanās vērtību, AUC<sub>t</sub> un AUC<sub>∞</sub> (laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz bezgalībai) bija attiecīgi 100,6%, 99,5% un 98,1%. Atbilstošie ReFacto AF 90% ticamības diapazoni pret ReFacto ģeometrisko vidējo atradās bioekvivalences logā no 80% līdz 125%, apliecinot ReFacto AF bioekvivalenci ReFacto.

Krusteniskā farmakokinētiskajā pētījumā ReFacto AF farmakokinētiskie parametri tika noteikti uz bāzlinijas un papildināti ar datiem par 25 pacientiem iepriekš ārstētiem pacientiem (≥12 gadus veci) pēc atkārtotas ReFacto AF ievadīšanas sešu mēnešu garumā. Sešu mēnešu farmakokinētiskā ģeometriskā mazāko kvadrātu attiecība pret sākotnējo līmeni atjaunošanās, AUC<sub>t</sub> un AUC<sub>∞</sub> bija attiecīgi 107%, 100% un 104%. Iepriekš minēto sešu mēnešu farmakokinētisko parametru atbilstošie 90% ticamības diapazoni pret sākotnējo līmeni atradās bioekvivalences logā no 80% līdz 125%. Tas liecina, ka ReFacto AF farmakokinētiskās īpašības nav atkarīgas no laika.

Šajā pašā pētījumā, kurā tika salīdzināta ReFacto AF zāļu un atbilstoša pilna garuma rekombinantā VIII faktora (FLrFVIII) aktivitāte, kā arī FVIII aktivitāte, ko centrālajā laboratorijā mērīja plazmas paraugos, tika noteikta, izmantojot vienu vienas stadijas recēšanas pārbaudes metodi. Izmantojot standarta bioekvivalences noteikšanas metodi, pārbaudot 30 iepriekš ārstētus pacientus (≥ 12 gadi), tika demonstrēts, ka ReFacto AF ir farmakokinētiski ekvivalents FLrFVIII.

IeNP ReFacto farmakokinētiskie parametri tika vērtēti, izmantojot hromogēno metodi. Šiem pacientiem (n=59; vidējais diapazona vecums 10 ± 8,3 mēneši) vidējā kompensācija 0. nedēļā bija 1,5 ± 0,6 SV/dl uz SV/kg (diapazons no 0,2 līdz 2,8 SV/dl uz SV/kg), kas bija mazāka nekā tā, kas iegūta iepriekš ar ReFacto ārstētiem pacientiem (IeĀP) 0. nedēļā, kad vidējā atjaunošanās bija 2,4 ± 0,4 SV/dl uz SV/kg (diapazons no 1,1 līdz 3,8 SV/dl uz SV/kg). IeNP grupā vidējā kompensācija laika gaitā bija stabila (5 vizītes 2 gadu periodā) un atradās diapazonā no 1,5 līdz 1,8 SV/dl uz SV/kg. Populācijas farmakokinētiskās modelēšana, izmantojot 44 IeNP datus, deva vidējo novērtēto pusperiodu 8,0 ± 2,2 stundas.

ReFacto AF pētījumā 19 IeNP pētījuma sākumā atjaunošanās 17 bērniem vecumā no 28 dienām līdz 2 gadiem bija 1,32 ± 0,65 SV/dl uz SV/kg un 2 bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem bija 1,7 un 1,8 SV/dl uz SV/kg. Izņemot gadījumos, kad tika noteikti inhibitori, parasti vidējā atjaunošanās laika gaitā bija stabila (6 vizītes 2 gadu periodā) un individuālās vērtības atradās diapazonā no 0 (inhibitoru klātbūtnē) līdz 2,7 SV/dl uz SV/kg.

Pētījumā 37 IeĀP pediatrikajā populācijā ReFacto AF farmakokinētiskie parametri, kas novēroti pēc 50 SV/kg devas ievadīšanas, ir parādīti tālāk redzamajā tabulā.

Vidējie ± SN FVIII farmakokinētiskie parametri pēc vienas 50 SV/kg devas IeĀP pediatriiskajā populācijā		
FK parametrs	Pacientu skaits	Vidējais <sup>a</sup> ± SN
Atjaunošanās, SV/dl uz SV/kg		
Līdz 6 gadiem	17	1,7 ± 0,4
No 6 līdz 12 gadiem	19	2,1 ± 0,8
$C_{max}$ , SV/ml <sup>b</sup>	19	0,9 (45)
$AUC_{inf}$ , SV·h/ml <sup>b</sup>	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$ , h <sup>b</sup>	14	9,1 ± 1,9
CL, ml/h/kg <sup>b</sup>	14	4,4 (30)
$V_{ss}$ , ml/kg <sup>b</sup>	14	56,4 (15)

<sup>a</sup> Ģeometriskā vidējā vērtība (ģeometriskais CV%) visiem parametriem, izņemot aritmētiskā vidējā vērtība ±SN pieaugoši atjaunošanās vērtībai un  $t_{1/2}$ .

<sup>b</sup> Tikai pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem.

Saīsinājumi:  $C_{max}$  – maksimālā novērotā koncentrācija plazmā; CV – variācijas koeficients;  $AUC_{inf}$  – laukums zem plazmas koncentrācijas-laika profila no nulles laika, kas ekstrapolēts līdz bezgalīgam laikam;  $t_{1/2}$  – terminālais pusperiods; CL – klīrenss;  $V_{ss}$  – līdzsvara koncentrācijas izkliedes tilpums.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Karcinogēnā potenciāla un reproduktīvo spēju toksicitātes pētījumi netika veikti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Pulveris

Saharoze

Kalcija hlorīda dihidrāts

L-histidīns

Polisorbāts 80

Nātrija hlorīds

#### Šķīdinātājs

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, ieskaitot citus šķīdumus infūzijām.

Infūzijām drīkst izmantot tikai pievienoto sistēmu, jo iespējami terapijas traucējumi, cilvēka VIII koagulācijas faktoram adsorbējoties uz citu veidu aprīkojumu iekšējām virsmām.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, ne ilgāku par 3 mēnešiem. Pēc uzglabāšanas perioda beigām istabas temperatūrā zāles atkārtoti nedrīkst ievietot ledusskapī, tās ir jāizlieto vai jāiznīcina.

## Pēc izšķīdināšanas

Ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā 3 stundas temperatūrā līdz 25°C.

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Zāles nesatur konservantus, tādēļ pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas. Par citiem uzglabāšanas termiņiem un apstākļiem lietošanas laikā atbildīgs pats lietotājs.

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Zāles nesatur konservantus, tādēļ pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas. Par citiem uzglabāšanas termiņiem un apstākļiem lietošanas laikā atbildīgs pats lietotājs.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Zāles uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotā šķīduma uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

10 ml flakons (I klases stikls) ar 250 SV, 500 SV, 1000 SV vai 2000 SV pulvera ar aizbāzni (butila) un noņemamu vāciņu (alumīnijs) un 4 ml pilnšļirce ar šķīdinātāju (I klases stikls) ar virzuļaizbāzni (butila), uzgali (butila) un sterilu flakona pievienošanas ierīci izšķīdināšanai, sterila infūzijas sistēma, spirta salvetes, plāksteris un marles tampons.

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV vai 3000 SV liofilizēta pulvera augšējā nodalījumā un 4 ml šķīdinātāja pilnšļircē apakšējā nodalījumā (I klases stikls) ar butila virzuli un aizbāzni, viens virzulis komplektam, polipropilēna sterils uzgali ar atveri, sterila infūzijas sistēma, spirta salvetes, plāksteris un marles tampons.

Iepakojumā ir 1 flakons.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Izšķīdiniet flakonā esošo liofilizēto pulveri ar pilnšļircē pievienoto šķīdinātāju [nātrija hlorīda šķīdums 9 mg/ml (0,9%)], izmantojot sterilo flakona pievienošanas adapteri. Flakonu lēni groziet, lai izšķīstu viss pulveris. Skatīt lietošanas instrukcijas 3. punktu, lai uzzinātu vairāk par šķīdināšanu un ievadīšanu.

Pēc izšķīdināšanas šķīdums jāievelk atpakaļ pilnšļircē. Šķīdums būs dzidrs vai nedaudz duļķains un bezkrāsains. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir redzamas daļiņas, vai tas ir mainījis krāsu.

#### ReFacto AF 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Izšķīdiniet pilnšļircēs augšējā nodalījumā esošo liofilizēto pulveri ar pilnšļircēs apakšējā nodalījumā esošo šķīdinātāju [nātrija hlorīda šķīdums 9 mg/ml (0,9%)]. Pilnšļirci lēni groziet, lai izšķīstu viss pulveris. Skatīt lietošanas instrukcijas 3. punktu, lai uzzinātu vairāk par šķīdināšanu un ievadīšanu.

Pēc izšķīdināšanas šķīdums būs dzidrs vai nedaudz duļķains un bezkrāsains. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir redzamas daļiņas, vai tas ir mainījis krāsu.

Pagatavotais šķīdums satur polisorbātu-80, kas, kā zināms, palielina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHF) ekstrakcijas ātrumu no polivinilhlorīda (PVH). Tas jāņem vērā, pagatavojot un ievadot zāles, ieskaitot uzglabāšanas laiku PVH iepakojumā pēc izšķīdināšanas. Ir svarīgi stingri sekot visiem norādījumiem, kas minēti 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999. gada 13. aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 15. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Īrija

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### REFACTO AF ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA TEKSTS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

moroctocog alfa  
(rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakonā: 250 SV alfa moroktokoga (aptuveni 62,5 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 flakonā: 500 SV alfa moroktokoga (aptuveni 125 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 flakonā: 1000 SV alfa moroktokoga (aptuveni 250 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 flakonā: 2000 SV alfa moroktokoga (aptuveni 500 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze  
Kalcija hlorīda dihidrāts  
L-histidīns  
Polisorbāts 80  
Nātrija hlorīds  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 250 SV alfa moroktokoga  
1 flakons ar 500 SV alfa moroktokoga  
1 flakons ar 1000 SV alfa moroktokoga  
1 flakons ar 2000 SV alfa moroktokoga

1 pilnšļirce ar 4 ml šķīdinātāja  
1 flakona adapteris  
1 sterils komplekts infūzijai  
2 spirta salvetes  
1 plāksteris  
1 marles tampons

## **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

## **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

## **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Izlietot tūlīt pēc izšķīdināšanas vai 3 stundu laikā.

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt temperatūrā 2°C – 8°C.

Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

ReFacto AF var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu līdz 3 mēnešiem.

Zāles nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

## **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

## **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

## **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/103/001

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**REFACTO AF FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ReFacto AF 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 1000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 2000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

moroctocog alfa  
(rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)  
i.v. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
REFACTO AF ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES MARĶĒJUMA TEKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ReFacto AF šķīdinātājs

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Satur 4 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

ReFacto AF 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

moroctocog alfa  
(rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšļircē: 250 SV alfa moroktokoga (aptuveni 62,5 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 pilnšļircē: 500 SV alfa moroktokoga (aptuveni 125 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 pilnšļircē: 1000 SV alfa moroktokoga (aptuveni 250 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 pilnšļircē: 2000 SV alfa moroktokoga (aptuveni 500 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

1 pilnšļircē: 3000 SV alfa moroktokoga (aptuveni 750 SV/ml pēc izšķīdināšanas).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

Saharoze

Kalcija hlorīda dihidrāts

L-histidīns

Polisorbāts 80

Nātrijs hlorīds.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē FuseNGo

1 pilnšļircē (250 SV pulvera augšējā kamerā un 4 ml šķīdinātāja apakšējā kamerā)

1 pilnšļircē (500 SV pulvera augšējā kamerā un 4 ml šķīdinātāja apakšējā kamerā)

1 pilnšļircē (1000 SV pulvera augšējā kamerā un 4 ml šķīdinātāja apakšējā kamerā)

1 pilnšļircē (2000 SV pulvera augšējā kamerā un 4 ml šķīdinātāja apakšējā kamerā)

1 pilnšļircē (3000 SV pulvera augšējā kamerā un 4 ml šķīdinātāja apakšējā kamerā)

1 virzuļa stienis

1 sterils komplekts infūzijai

2 spirta salvetes



1 plāksteris  
1 marles tampons  
1 sterils uzgalis ar atverēm

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai, lietošanai tikai vienu reizi.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlietot tūlīt vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas vai pilnšļirces smailes pelēkās gumijas uzmavas noņemšanas.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).  
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

ReFacto AF var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu līdz 3 mēnešiem.  
Zāles nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja:

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

#### **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

ReFacto AF 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

moroctocog alfa  
(rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)

i.v. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV alfa moroktokoga vienreizējai i.v. lietošanai

500 SV alfa moroktokoga vienreizējai i.v. lietošanai

1000 SV alfa moroktokoga vienreizējai i.v. lietošanai

2000 SV alfa moroktokoga vienreizējai i.v. lietošanai

3000 SV alfa moroktokoga vienreizējai i.v. lietošanai

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

moroctocog alfa (rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ReFacto AF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ReFacto AF lietošanas
3. Kā lietot ReFacto AF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ReFacto AF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ReFacto AF un kādam nolūkam to lieto**

ReFacto AF satur aktīvo vielu alfa moroktokogu, kas ir cilvēka VIII koagulācijas faktors. VIII faktors nepieciešams asiņu recekļu veidošanai un asiņošanas apturēšanai. A hemofilijas (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) pacientiem nav šī faktora vai tas nedarbojas pareizi.

ReFacto AF lieto asiņošanas ārstēšanai vai novēršanai (profilaksei) pieaugušiem pacientiem un visu vecumu (arī jaundzimušiem) bērniem, kuriem ir A hemofilija.

### **2. Kas Jums jāzina pirms ReFacto AF lietošanas**

**Nelietojiet ReFacto AF šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret alfa moroktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmjū olbaltumvielām.

Ja Jums tas nav zināms, vaicājiet savam ārstam.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ReFacto AF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir alerģiskas reakcijas. Alerģisku reakciju dažas pazīmes ir apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, uztūkums, nātrene, nieze, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana un zems asinsspiediens. Anafilakse ir smaga alerģiskā reakcija, kas var izraisīt rīšanas un/vai elpošanas grūtības, sejas un/vai roku pietūkumu. Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pārtrauciet infūziju un sazinieties ar ārstu vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Smagu alerģisku reakciju gadījumā jāapsver alternatīva terapija;

- inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ReFacto AF, nekavējoties paziņojiet ārstam;
- ja asiņošana neapstājas, kā paredzēts, informējiet ārstu nekavējoties vai sauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

### **Citas zāles un ReFacto AF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ReFacto AF neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **ReFacto AF satur nātriju**

Pēc sagatavošanas ReFacto AF satur 1,27 mmol (jeb 29 mg) nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un ReFacto AF devas Jūs varētu saņemt vairākus flakonus. Tas ir jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar zemu sāls saturu.

## **3. Kā lietot ReFacto AF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar ReFacto AF jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze A hemofīlijas pacientu ārstēšanā. Jūsu ārsts izlems kāda ReFacto AF deva Jums būs jāsaņem. Deva un ilgums būs atkarīgi no Jūsu individuālās nepieciešamības pēc aizvietojošās VIII faktora terapijas. ReFacto AF tiek ievadīts injekcijas veidā vēnā. Šī procedūra ilgst vairākas minūtes. ReFacto AF injekcijas var veikt paši pacienti vai viņu aprūpētāji ar nosacījumu, ka tie tiek atbilstoši apmācīti.

Ārstēšanas laikā ārsts var izlemt mainīt Jums ievadāmo ReFacto AF devu.

Pirms ceļojumiem konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu. Ceļojuma laikā Jums jāņem līdzi paredzētajai lietošanai pietiekams daudzums VIII faktora zāļu.

Ieteicams ikreiz, kad lietojat ReFacto AF, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Šim nolūkam varat izmantot vienu no nolobāmajām etiķetēm, kas ir uz flakona, lai pierakstītu sērijas numuru savā dienasgrāmatā vai lai ziņotu par kādām blakusparādībām.

### **Šķīdināšana un ievadīšana**

Zemāk aprakstīti norādījumi, kas paredzēti ReFacto AF šķīdināšanai un ievadīšanai. Pacientam jāievēro ārsta dotie specifiskie šķīdināšanas un ievadīšanas norādījumi.

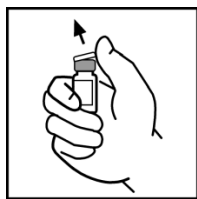
Izšķīdināšanai lietojiet vienīgi pilnšļirces, kas atrodas kastītē. Citas sterilas vienreiz lietojamās šļirces var lietot zāļu ievadīšanai.

ReFacto AF ievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā pēc liofilizētā pulvera injekcijām izšķīdināšanas pievienotajā šķīdinātājā [9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā], kas atrodas pilnšļircē. ReFacto AF nedrīkst sajaukt ar citiem šķīdumiem infūzijām.

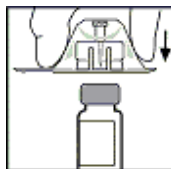
Vienmēr pirms šķīdināšanas un ievadīšanas procedūrām nomazgājiet rokas. Šķīdināšanas laikā jāievēro aseptikas principi (tīrība un antibakteriāli apstākļi).

#### *Šķīdināšana:*

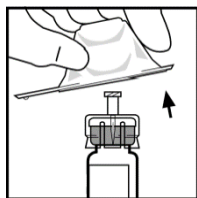
1. Ļaujiet flakonam ar liofilizēto ReFacto AF un pilnšļirci ar šķīdinātāju sasilt līdz istabas temperatūrai.
2. Noņemiet plastmasas vāciņu no ReFacto AF flakona, atklājot gumijas korķa centrālo daļu.



3. Noslaukiet flakona vāciņu ar iepakojumam pievienoto spirta salveti, vai izmantojiet citu antiseptisko šķīdumu, un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas korķim ar rokām vai neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām.
4. Noņemiet aizsargājošo pārvalku no caurspīdīgā flakona adaptera iepakojuma. Neizņemiet adapteri no iepakojuma.
5. Novietojiet flakonu uz līdzenas virsmas. Turot adaptera iepakojumu, uzlieciet flakona adapteri uz flakona. Stingri uzspiediet uz iepakojuma, līdz adapteris stingri novietojas uz flakona gala un tā smaile ieduras flakona korķī.

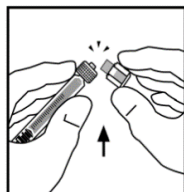


6. Noņemiet no adaptera iepakojumu un izmetiet.

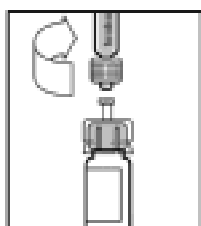


7. Ievietojiet virzuli šķīdinātāja pilnšļircē, ievadot tā kātu šļirces aizbāžņa atverē, stingri uzspiežot un pagriežot kātu, līdz tas stingri nofiksējas aizbāznī.

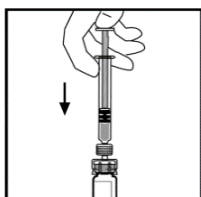
8. No šķīdinātāja pilnšļirces noņemiet plastmasas aizsargvāciņu, nolaužot to vāciņa perforācijas vietā. To var izdarīt, vāciņu noliecot, līdz tas perforācijas vietā nolūzt. Nepieskarieties vāciņa iekšpusei vai pilnšļirces galam. Var būt nepieciešams vāciņu uzlikt atpakaļ (ja izšķīdinātais ReFacto AF netiek ievadīts nekavējoties), tādēļ, pagriežot ar galu uz leju, nolieciet to malā.



9. Novietojiet flakonu uz līdzenas virsmas. Savienojiet šķīdinātāja pilnšļirci ar flakona adapteri, ieliekot tās galu adaptera atverē, stingri uzspiežot un pagriežot pulksteņrādītāja kustības virzienā, līdz tā nofiksējas.



10. Lēni spiežot uz leju virzuļa stieni, injicējiet šķīdinātāju ReFacto AF flakonā.



11. Ar adapterim pievienotu pilnšļirci, **uzmanīgi** groziet flakonu, kamēr pulveris izšķīst.

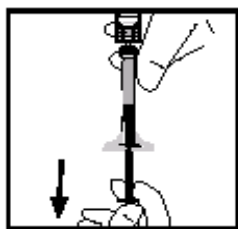


12. Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums jāapskata, vai tas nesatur redzamas daļiņas. Šķīdums būs dzidrs vai viegli duļķains un bezkrāsains.

Uzmanību: Ja Jūs infūzijai izmantojiet vairāk kā vienu ReFacto AF flakonu, katra flakona saturs jāšķīdina kā norādīts iepriekš. Jānoņem šķīdinātāja pilnšļirce, atstājot adapteri uz flakona, un pagatavotā šķīduma ievilkšanai no katra flakona var izmantot citu, lielāku *luer* tipa šļirci.



13. Turot šļirces virzuli nospiestu, apgrieziet flakonu. Lēni ievelciet cauri flakona adapterim šķīdumu atpakaļ pilnšļircē.



14. Noņemiet pilnšļirci no flakona adaptera, uzmanīgi uzspiežot un pagriežot pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam. Izmetiet flakonu ar adapteri.

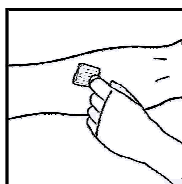
Uzmanību: Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, rūpīgi jāuzliek atpakaļ pilnšļirces vāciņš. Nedrīkst pieskarties pilnšļirces galam vai vāciņa iekšpusei.

ReFacto AF jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas. Pagatavoto šķīdumu pirms lietošanas var uzglabāt istabas temperatūrā.

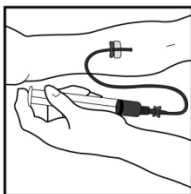
*Ievadīšana (intravenozas infūzijas veidā):*

ReFacto AF jāievada, izmantojot pievienoto infūzijas sistēmu un pilnšļirci ar šķīdinātāju vai sterilu plastmasas vienreizējās lietošanas *luer* tipa šļirci.

1. Pievienojiet šļirci infūzijas sistēmai tai paredzētajā vietā.
2. Uzlieciet žņaugu un notīriet injekcijas vietu ar komplektā esošo spirta salveti.



3. Ieduriet infūzijas sistēmas adatu vēnā, kā ārsts ir rādījis, pēc tam noņemiet žņaugu. Izvadiet gaisu no infūzijas sistēmas, pavelkot atpakaļ šļirci. Izšķīdinātais produkts jāinjicē vēnā vairāku minūšu ilgumā. Ārsts var ieteikt citu ievadīšanas ātrumu atkarībā no pacienta labsajūtas.



Lūdzu, visu neizlietoto šķīdumu, tukšo(s) flakonu(s) un izlietotās adatas un šļirces izmetiet medicīniskajiem atkritumiem paredzētajā konteinerā, jo tie var savainot citus cilvēkus, ja netiks pareizi iznīcināti.

**Ja esat lietojis ReFacto AF vairāk nekā noteikts**

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Ja pārtraucat lietot ReFacto AF**

Nepārtrauciet ReFacto AF lietošanu, nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Alerģiskas reakcijas

Ja rodas **pēkšņas, smagas alerģiskas** (anafilaktiskas) **reakcijas**, infūzija **nekavējoties jāpārtrauc**. Jums **nekavējoties** jāsaazinās ar Jūsu ārstu, ja Jums rodas kāds no šādiem alerģisku reakciju agrīniem simptomiem:

- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiediena sajūta krūtīs,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- reibonis vai samaņas zudums.

Smagu simptomu, tajā skaitā apgrūtinātas elpošanas un ģībonim tuva stāvokļa gadījumā ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība. Pēkšņas, smagas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas ir retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

##### Inhibitoru rašanās

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), rašanās risks ir retāks (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

##### Ļoti biežas blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- inhibitoru rašanās pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši VIII faktora zāles,
- galvassāpes,
- klepus,
- locītavu sāpes,
- drudzis.

##### Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- asiņošana,
- reibonis,
- samazināta ēstgriba, caureja, vemšana, sāpes kuņģī, slikta dūša,
- nātrene, izsitumi, nieze,
- muskuļu sāpes,
- drebuļi, reakcija katetra vietā,
- dažos gadījumos, veicot asinsanalīzes, konstatēja paaugstinātu VIII faktora antivielu līmeni.

##### Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- inhibitoru rašanās pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktora zālēm (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem),
- smagas alerģiskas reakcijas,
- nejutīgums, miegainība, izmaiņas garšas sajūtā,
- sāpes krūtīs, paātrināta sirdsdarbība, sirdsklauves,
- zems asinsspiediens, sāpes vēnās un vēnu apsārtums, kas saistīts ar asins trombu, pietūkums,
- elpas trūkums,
- pārmērīga svīšana,
- nedaudz paaugstināts sirds enzīmu līmenis,

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ReFacto AF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C). Nedrīkst sasaldēt, lai pasargātu šķīdinātāja pilnšļirci no bojāšanās.

Ērtības dēļ zāles noteiktu laika periodu, maksimāli līdz 3 mēnešiem, var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc uzglabāšanas perioda beigām istabas temperatūrā zāles vairs nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī, tās ir jāizlieto vai jāiznīcina. Uzrakstiet uz ārējā iepakojuma datumu, kurā ReFacto AF ir izņemts no ledusskapja un sasildīts līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā.

Šķīdums būs dzidrs vai mazliet opalescējošs un bezkrāsains. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ReFacto AF satur

- Aktīvā viela ir alfa moroktokogs (rekombinants VIII koagulācijas faktors). Katrā ReFacto AF flakonā ir vismaz 250, 500, 1000 vai 2000 SV alfa moroktokoga.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, kalcija hlorīda dihidrāts, L-histidīns, polisorbāts 80 un nātrijs hlorīds (skatīt 2. punktu “ReFacto AF satur nātriju”). Ir pievienots arī šķīdinātājs [9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīduma injekcijām] pulvera izšķīdināšanai.
- Pēc izšķīdināšanas ar pievienoto šķīdinātāju [9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīduma] katrā flakonā ir attiecīgi 62,5, 125, 250 vai 500 SV (pamatojoties uz alfa moroktokoga aktivitāti, proti, 250, 500, 1000 vai 2000 SV) alfa moroktokoga uz 1 ml pagatavotā injekciju šķīduma.

### ReFacto AF ārējais izskats un iepakojums

ReFacto AF tiek piegādāts kā pulveris stikla flakonā un pilnšļircē iepildīts šķīdinātājs.

Iepakojuma saturs:

- 1 flakons 250, 500, 1000 vai 2000 SV alfa moroktokoga pulvera
- 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju – 4 ml sterila nātrijs hlorīda 9 mg/ml šķīduma injekcijām (0,9%) pulvera izšķīdināšanai, 1 virzuļa stienis

- 1 sterils flakona satura izšķīdināšanas ierīces adapteris
- 1 sterila infūzijas sistēma
- 2 spirta salvetes
- 1 plāksteris
- 1 marles tampons

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

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

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

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

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

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ReFacto AF 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē**  
**ReFacto AF 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē**  
**ReFacto AF 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē**  
**ReFacto AF 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē**  
**ReFacto AF 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē**

morocotocog alfa (rekombinants cilvēka VIII koagulācijas faktors)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ReFacto AF un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ReFacto AF lietošanas
3. Kā lietot ReFacto AF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ReFacto AF
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ReFacto AF un kādam nolūkam to lieto**

ReFacto AF satur aktīvo vielu alfa moroktokogu, kas ir cilvēka VIII koagulācijas faktors. VIII faktors nepieciešams asiņu recekļu veidošanai un asiņošanas apturēšanai. A hemofilijas (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) pacientiem nav šī faktora vai tas nedarbojas pareizi.

ReFacto AF lieto asiņošanas ārstēšanai vai novēršanai (profilaksei) pieaugušiem pacientiem un visu vecumu (arī jaundzimušiem) bērniem, kuriem ir A hemofilija.

### **2. Kas Jums jāzina pirms ReFacto AF lietošanas**

**Nelietojiet ReFacto AF šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret alfa moroktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmjū olbaltumvielām.

Ja Jums tas nav zināms, vaicājiet savam ārstam.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ReFacto AF lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- ja Jums ir alerģiskas reakcijas. Alerģisku reakciju dažas pazīmes ir apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, uztūkums, nātrene, nieze, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana un zems asinsspiediens. Anafilakse ir smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt rīšanas un/vai elpošanas grūtības, sejas un/vai roku piesarkumu. Ja parādās kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pārtrauciet infūziju un

sazinieties ar ārstu vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Smagu alerģisku reakciju gadījumā jāapsver alternatīva terapija;

- inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ReFacto AF, nekavējoties paziņojiet ārstam;
- ja asiņošana neapstājas kā paredzēts, informējiet ārstu nekavējoties vai sauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

### **Citas zāles un ReFacto AF**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ReFacto AF neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **ReFacto AF satur nātriju**

Pēc sagatavšanas ReFacto AF satur 1,27 mmol (jeb 29 mg) nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā pilnšļircē. Tas ir līdzvērtīgi 1,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un ReFacto AF devas Jūs varētu saņemt vairākas pilnšļirces. Tas ir jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar zemu sāls saturu.

## **3. Kā lietot ReFacto AF**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar ReFacto AF jāveic ārstam, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu ārstēšanā. Jūsu ārsts izlems, kāda ReFacto AF deva Jums būs jāsaņem. Deva un ilgums būs atkarīgi no Jūsu individuālās nepieciešamības pēc aizvietojošās VIII faktora terapijas. ReFacto AF tiek ievadīts injekcijas veidā vēnā. Šī procedūra ilgst vairākas minūtes. ReFacto AF injekcijas var veikt paši pacienti vai viņu aprūpētāji ar nosacījumi, ka tie tiek atbilstoši apmācīti.

Ārstēšanas laikā ārsts var izlemt mainīt Jums ievadāmo ReFacto AF devu.

Pirms ceļojumiem konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu. Ceļojuma laikā Jums jāņem līdzi paredzētajai lietošanai pietiekams daudzums VIII faktora zāļu.

Ieteicams ikreiz, kad lietojat ReFacto AF, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Šim nolūkam varat izmantot vienu no nolobāmajām etiķetēm, kas ir uz pilnšļirces, lai pierakstītu sērijas numuru savā dienasgrāmatā vai lai ziņotu par kādām blakusparādībām.

### **Šķīdināšana un ievadīšana**

Zemāk aprakstīti norādījumi, kas paredzēti pilnšļircē esošā ReFacto AF šķīdināšanai un ievadīšanai. Pacientam jāievēro ārsta dotie specifiskie šķīdināšanas un ievadīšanas norādījumi.

ReFacto AF ievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā pēc izšķīdināšanas. Pilnšļirce sastāv no divām kamerām, vienā no tām ir ReFacto AF liofilizēts pulveris, bet otrā – šķīdinātājs [9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīdums]. Šajā instrukcijā šī ierīce ir nosaukta par pilnšļirci.

Izšķīdināšanai izmantojiet tikai kastītē esošo pilnšļirci. Citas sterilas vienreizlietojamas šļirces var izmantot šķīduma ievadīšanai.

ReFacto AF nedrīkst sajaukt ar citiem šķīdumiem infūzijām.

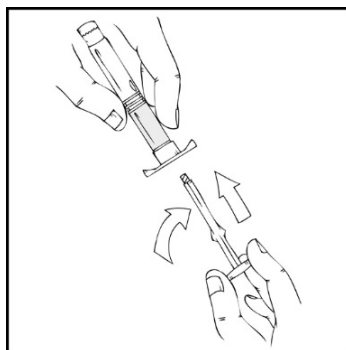
**Piezīme:** ja Jums infūzijai ir nepieciešama vairāk nekā viena ReFacto AF pilnšļirce, katras šļirces saturs ir jāizšķīdina saskaņā ar specifiskajām instrukcijām. Lai atsūktu katras šļirces saturu, var izmantot atsevišķu 10 cm<sup>3</sup> vai lielāku šļirci ar Luer aizvaru (nav iekļauta šajā komplektā) (skatīt: **Papildu instrukcijas**).

### Sagatavošana

1. Pirms šīm procedūrām vienmēr nomazgājiet rokas.
2. Šķīdināšanas laikā jāievēro aseptikas principi (tīrība un antibakteriāli apstākļi).
3. Visi šķīdināšanai un ievadīšanai izmantotie šī produkta komponenti ir jāizmanto pēc iespējas ātrāk pēc sterilo iepakojumu atvēršanas, lai mazinātu nevajadzīgu saskari ar gaisu.

### Šķīdināšana

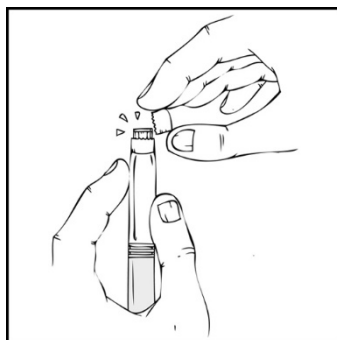
1. Ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.
2. Izņemiet ReFacto AF pilnšļirces komplekta sastāvdaļas un novietojiet uz tīras virsmas. Pārlicinieties, ka esat sagādājis visu nepieciešamo.
3. Satveriet virzuļa stieni, kā parādīts nākamajā zīmējumā. Virzuļa stieni cieši ieskrūvējiet ReFacto AF pilnšļirces pirkstu balsta atverē, stieni stumjot un griežot pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz ir jūtama pretestība (apmēram 2 apgriezieni).



Visu šķīdināšanas laiku ir ļoti svarīgi ReFacto AF pilnšļirci turēt stāvus (ar balto pulveri virs dzidrā šķīduma), lai novērstu iespējamās noplūdes.

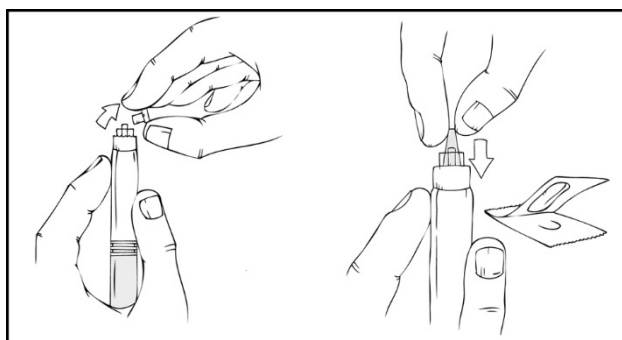


4. Pilnšļirci turot stāvus, noņemiet balto drošības plombi, to noliecot no labās puses uz kreiso (vai arī saudzīgi izkustinot), lai salauztu uzgaļa perforāciju un atklātu ReFacto AF pilnšļirces smailes pelēko gumijas uznavu.



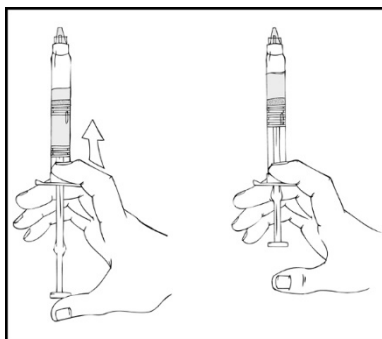
5. Izņemiet no iepakojuma zilo sterilo aizsarguzgali ar atverēm.

ReFacto AF pilnšļirci turot stāvus, noņemiet pilnšļirces smailes pelēko gumijas uznavu un aizstājiet to ar zilo aizsarguzgali ar atverēm. Šī uzgaļa atveres ļauj izplūst gaisam, novēršot spiediena pieaugumu. Nepieskarities šļirces vaļējam galam un zilajam aizsarguzgalim ar atverēm.

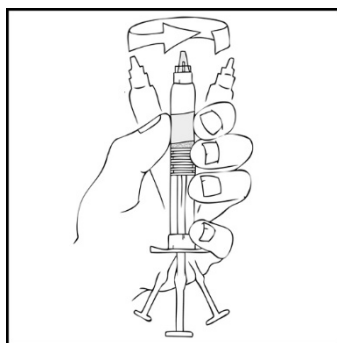


6. **Saudzīgi un lēni** bīdīet virzuļa stieni, to stumjot, līdz saskaras divi pilnšļirces virzuļi un viss šķīdinātājs tiek nogādāts augšējā kamerā ar ReFacto AF pulveri.

**Piezīme:** lai pēc iespējas novērstu šķidruma noplūšanu caur šļirces galu, virzuli nedrīkst stumt ar pārmērīgu spēku.

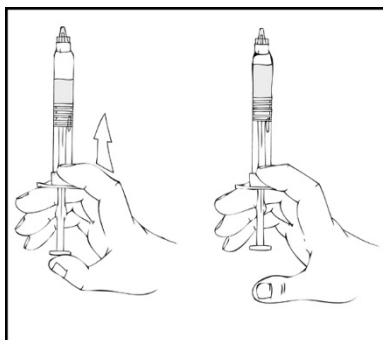


7. ReFacto AF pilnšļircei esot stāvus, **saudzīgi** saskalojiet to vairākas reizes, līdz pulveris ir izšķīdis.



Gatavo šķīdumu aplūkojiet, lai pārlicinātos, vai tajā nav daļiņu vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam. Izmetiet pilnšļirci, ja tajā ir redzamas daļiņas, vai arī šķidrums ir mainījis krāsu.

8. ReFacto AF pilnšļirci turot stāvus, virzuļa stieni lēni virziet uz priekšu, līdz no augšējās kameras izplūds lielākā daļa gaisa – bet ne viss gaiss.



ReFacto AF ir jāievada 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas vai arī pēc pilnšļirces smailes pelēkās gumijas uznavas noņemšanas.

Ja ReFacto AF šķīdumu nelietosiet nekavējoties, šļirce ir jāglabā stāvus ar zilo aizsarguzgali uz pilnšļirces, līdz jūs varēsiet veikt infūziju. Sagatavoto šķīdumu drīkst glabāt istabas temperatūrā ne ilgāk par 3 stundām. Ja neesat to izmantojis trīs stundu laikā, izmetiet šķīdumu.

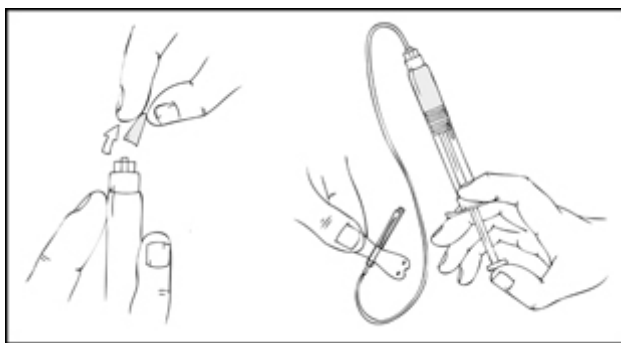
### **Ievadīšana (intravenoza infūzija)**

Jūsu ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam ir Jums jāiemāca, kā ievadīt ReFacto AF. Kad būsiet iemācījies veikt infūziju, varēsiet rīkoties saskaņā ar norādījumiem lietošanas instrukcijā.

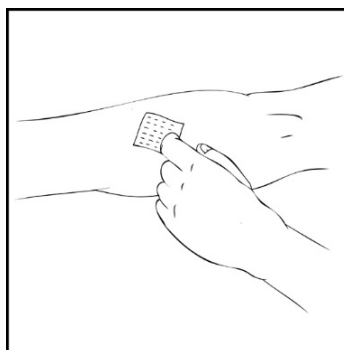
ReFacto AF ievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā pēc pulvera izšķīdināšanas šķīdinātājā (0,9% nātrija hlorīdā). Kad šķīdums ir sagatavots, ReFacto AF ir jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tajā nav daļiņu vai arī tas nav mainījis krāsu.

ReFacto AF ir jāievada, izmantojot komplektā iekļauto infūzijas sistēmu, ja vien jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists nav noteicis citādi.

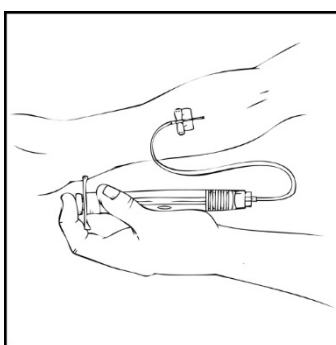
1. Noņemiet zilo aizsarguzgali ar atverēm un ReFacto AF pilnšļircei cieši pievienojiet komplektā iekļauto infūzijas sistēmu.



2. Uzlieciet žņaugu un sagatavojiet injekcijas vietu, ādu rūpīgi noslaukot ar komplektā iekļauto spirta tamponu.



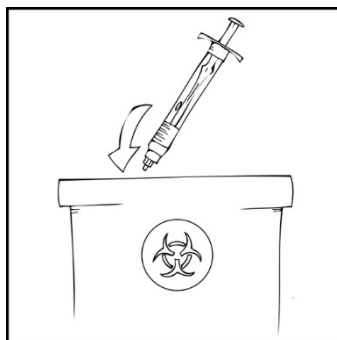
3. Noņemiet adatas aizsarguzgali un ievadiet vēnā infūzijas sistēmas adatu ar tauriņveida uznavu, rīkojoties tā, kā to ir izstāstījis ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Noņemiet žņaugu. Sagatavotais ReFacto AF ir jāievada intravenozi dažu minūšu laikā. Jūsu ārsts var mainīt infūzijas ātrumu, lai procedūru padarītu patīkamāku. Infūzijas procedūru apspriediet ar ārstu vai citu veselības aprūpes speciālistu. Nemēģiniet veikt infūziju, pirms neesat kārtīgi apmācīts.



**Sagatavoto ReFacto AF nedrīkst ievadīt, izmantojot tās pašas caurulītes vai traukus, kas tiek lietoti citām zālēm.**

4. Pēc ReFacto AF ievadīšanas noņemiet infūzijas sistēmu un izmetiet to. Infūzijas sistēmā atlikušais zāļu daudzums neietekmēs jūsu ārstēšanu.

**Piezīme:** viss neizlietotais šķīdums, tukšās pilnšļirces un pārējie medicīniskie materiāli ir jāizmet atbilstošā tvertnē, kas paredzēta medicīnisko atkritumu izmešanai, jo, ja šos materiālus neizmet pareizi, tie var kaitēt citiem.



Ik reizi, kad lietojat ReFacto AF, ieteicams pierakstīt pilnšļirces marķējumā redzamo sērijas numuru. Lai to izdarītu, jūs varat izmantot ReFacto AF pilnšļirces nolobāmo etiķeti.

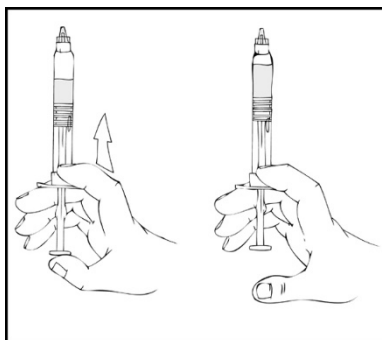
### Papildu instrukcijas

#### **Vairāku ReFacto AF pilnšļirču satura izšķīdināšana 10 cm<sup>3</sup> vai lielākā šļircē ar Luer aizvaru (10 cm<sup>3</sup> vai lielākas šļirces ar Luer aizvāriem komplektā nav iekļautas)**

Turpmāk instrukcijā izskaidrota ReFacto AF pilnšļirču vairāku komplektu iepakojumu izmantošana, lietojot 10 cm<sup>3</sup> vai lielāku šļirci ar Luer aizvaru.

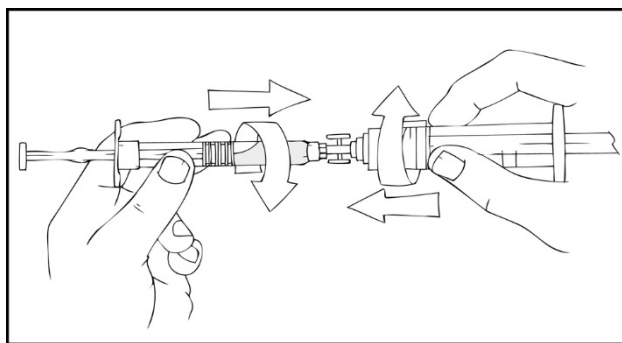
1. Visas ReFacto AF pilnšļirces sagatavojiet saskaņā ar iepriekš tekstā sniegtajām instrukcijām par šļirču satura izšķīdināšanu (skatīt: Izšķīdināšana un ievadīšana).

ReFacto AF pilnšļirci turot stāvus, virzuļa stieni lēni virziet uz priekšu, līdz no zāļu kameras ir izvadīta lielākā daļa gaisa – bet ne viss gaiss.

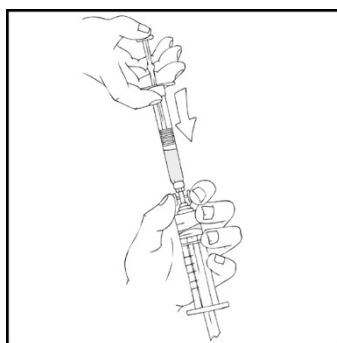


2. Izņemiet no iepakojuma šļirču Luer ar Luer savienotāju (šļirču Luer ar Luer savienotāji komplektā nav iekļauti).

3. Sterilo 10 cm<sup>3</sup> vai lielāku šļirci ar Luer aizvaru pievienojiet šļirces savienotāja vienam atvērsumam (portam), bet ReFacto AF pilnšļirci – otram portam savienotāja otrajā galā.

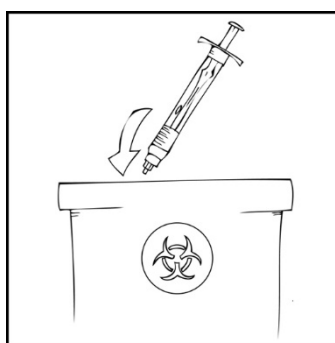


4. ReFacto AF pilnšļircēi atrodoties virsū, virzuļa stieni lēni virziet, līdz saturs izplūst tukšā 10 cm<sup>3</sup> vai lielākā šļircē ar Luer aizvaru.



5. Noņemiet tukšo ReFacto AF pilnšļirci un atkārtojiet iepriekš izklāstīto 3. un 4. procedūru ar pārējām sagatavotā šķīduma šļircēm.
6. Luer ar Luer šļircu savienotāju noņemiet no 10 cm<sup>3</sup> vai lielākas šļirces ar Luer aizvaru un pievienojiet infūzijas sistēmu, kā aprakstīts norādījumos par pilnšļirces satura ievadīšanu [skatīt: Ievadīšana (Intravenoza infūzija)].

**Piezīme:** viss neizlietotais šķīdums, tukšās pilnšļirces un pārējie medicīniskie materiāli ir jāizmet atbilstošā tvertnē, kas paredzēta medicīnisko atkritumu izmešanai, jo, ja šos materiālus neizmet pareizi, tie var kaitēt citiem.



**Ja esat lietojis vairāk ReFacto AF nekā noteikts**

Jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**Ja pārtraucat lietot ReFacto AF**

Nepārtrauciet lietot ReFacto AF, pirms neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Alerģiskas reakcijas

Ja rodas **pēkšņas, smagas alerģiskas** (anafilaktiskas) **reakcijas**, infūzija **nekavējoties jāpārtrauc**. Jums **nekavējoties** jāsazinās ar Jūsu ārstu, ja Jums rodas kāds no šādiem alerģisku reakciju agrīniem simptomiem:

- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūtīs,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- reibonis vai samaņas zudums.

Smagu simptomu, ieskaitot apgrūtinātu elpošanu un stāvokli tuvu ģībonim, gadījumā ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība. Pēkšņas, smagas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas ir retākas blakusparādības (var rasties ne biežāk kā 1 no 100 cilvēkiem).

##### Inhibitoru rašanās

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), rašanās risks ir retāks (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

##### Ļoti biežas blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- inhibitoru rašanās pacientiem, kuri iepriekš nav lietojuši VIII faktora zāles,
- galvassāpes,
- klepus,
- locītavu sāpes,
- drudzis.

##### Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- asiņošana,
- reibonis,
- samazināta ēstgriba, caureja, vemšana, sāpes kuņģī, slikta dūša,
- nātrene, izsitumi, nieze,
- muskuļu sāpes,
- drebuļi, reakcija katetra vietā,
- dažos gadījumos, veicot asinsanalīzes, konstatēja paaugstinātu VIII faktora antivielu līmeni.

##### Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- inhibitoru rašanās pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktora zālēm (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem),
- smagas alerģiskas reakcijas,
- nejutīgums, miegainība, izmaiņas garšas sajūtā,
- sāpes krūtīs, paātrināta sirdsdarbība, sirdsklauves,
- zems asinsspiediens, sāpes vēnās un vēnu apsārtums, kas saistīts ar asins trombu, pietūkums,
- elpas trūkums,
- pārmērīga svīšana,

- nedaudz paaugstināts sirds enzīmu līmenis,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ReFacto AF

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un pilnšļirces marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C). Nedrīkst sasaldēt, lai pasargātu šķīdinātāja pilnšļirci no bojāšanās.

Ērtības dēļ zāles noteiktu laika periodu, maksimāli līdz 3 mēnešiem, var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc uzglabāšanas perioda beigām istabas temperatūrā zāles vairs nedrīkst atkārtoti ievietot ledusskapī, tās ir jāizlieto vai jāiznīcina. Uzrakstiet uz ārējā iepakojuma datumu, kurā ReFacto AF pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasildīta līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C).

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas vai arī pēc pilnšļirces smailes pelēkās uznavas noņemšanas.

Šķīdums būs dzidrs vai mazliet opalescējošs un bezkrāsains. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ReFacto AF satur

- Aktīvā viela ir alfa moroktokogs (rekombinants VIII koagulācijas faktors). Katrā ReFacto AF pilnšļircē ir attiecīgi 250, 500, 1000, 2000 vai 3000 SV alfa moroktokoga. ReFacto AF pilnšļircē alfa moroktokoga šķīdināšanai ir iepildīts arī šķīdinātājs [9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām].
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, kalcija hlorīda dihidrāts, L-histidīns, polisorbāts 80 un nātrija hlorīds (skatīt 2. punktu "ReFacto AF satur nātriju").
- Pēc izšķīdināšanas ar pievienoto šķīdinātāju [9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu] 1 ml sagatavotā šķīduma injekcijām satur 62,5, 125, 250, 500 vai 750 SV alfa moroktokoga (tas ir, pamatojoties uz alfa moroktokoga aktivitāti, 250, 500, 1000, 2000 vai 3000 SV).

### ReFacto AF ārējais izskats un iepakojums

ReFacto AF tiek piegādāts kā pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē, kas

satur ReFacto AF pulveri augšējā kamerā un šķīdinātāju [9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu] apakšējā kamerā.

Iepakojuma saturs:

- 1 pilnšļirce, kas satur 250, 500, 1000, 2000 vai 3000 SV alfa moroktokoga pulvera un šķīdinātāju, 4 ml sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, ar ko izšķīdināt pulveri.
- 1 virzuļa stienis
- 1 zils aizsarguzgalis ar atverēm
- 1 sterila infūzijas sistēma
- 2 spirta salvetes
- 1 plāksteris
- 1 marles tampons

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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



**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E  
Τηλ: +30 210 6785800

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.