

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
ReFacto AF 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 62,5 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 125 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 250 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 500 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 62,5 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 125 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 250 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 500 IE moroktokog alfa.

### ReFacto AF 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IE\* moroktokog alfa\*\*.

Etter tilberedning inneholder hver ml med oppløsning ca 750 IE moroktokog alfa.

\* Styrken (Internasjonale Enheter) bestemmes ved hjelp av kromogen substratmetode i henhold til den Europeiske farmakopé. Den spesifikke aktiviteten til ReFacto AF er 7600-13800 IE/mg protein.

\*\* Human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved rekombinant DNA teknologi i ovariecellelinje fra kinesiske hamstre (CHO). Moroktokog alfa er et glykoprotein med 1438 aminosyrer med en sekvens

som er sammenlignbar med 90 + 80 kDa formen av faktor VIII (dvs. B-domenet fjernet) og lignende posttranslasjonelle modifikasjoner for det plasmaderiverte molekylet.

Tilvirkningsprosessen av ReFacto ble modifisert for å eliminere eksogene proteiner fra mennesker eller dyr i cellekulturprosessen, ved rensing eller i den endelige formuleringen. Samtidig ble produktnavnet endret til ReFacto AF.

#### Hjelpestoff med kjent effekt:

Etter tilberedning; 1,23 mmol (29 mg) natrium per hetteglass eller ferdigfylt sprøyte

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

### **3. LEGEMIDDELFORM**

#### ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvit til off-white kake/pulver

Klar, fargeløs væske

#### ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske,

oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hvit til off-white kake/pulver i øverste kammer av den ferdigfylte sprøyten

Klar, fargeløs væske i nederste kammer av den ferdigfylte sprøyten

### **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

#### **4.1 Indikasjoner**

Behandling og blødningsprofylakse hos pasienter med hemofili A (arvelig faktor VIII mangel).

ReFacto AF kan brukes av voksne og barn i alle aldre, inkludert nyfødte.

ReFacto AF inneholder ikke von Willebrand faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom.

#### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av hemofili A.

#### Monitorering av behandling

I løpet av behandlingen anbefales det at bestemmelser av faktor VIII-nivået utføres for å styre dosering og hyppigheten av gjentatte infusjoner. Responsen på faktor VIII kan variere blant enkeltpasienter, slik at det oppnås ulike halveringstider og ulik «recovery». Ved dosering basert på kroppsvekt kan det være nødvendig med dosejusteringer hos under- og overvektige pasienter. Ved store kirurgiske inngrep er presis monitorering av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av koagulasjonsanalyse (plasma faktor VIII-aktivitet) en nødvendighet.

For monitorering av pasienters faktor VIII-aktivitet under behandling med ReFacto AF, anbefales sterkt bruk av kromogen substratmetode. Ved bruk av *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-basert ett-trinns koagulasjonsanalyse for bestemmelse av faktor VIII-aktiviteten i pasientens blodprøver, kan plasmafaktor VIII-aktiviteten bli betydelig påvirket av både type aPTT-reagens og

referansestandarden for analysen. Det kan også være betydelig diskrepans mellom analyseresultater fra aPTT-baserte ett-trinns koagulasjonsanalyser og den kromogene analysen. Vanligvis er resultatene ved ett-trinns koagulasjonsanalyse 20-50 % lavere enn resultatene ved kromogen substratmetode. ReFacto AF laboratoriestandard kan brukes til å korrigere for dette avviket (se pkt. 5.2). Dette er spesielt viktig ved endring av laboratorium og/eller reagenser.

### Dosering

Dosen og behandlingsvarighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, lokalisasjon og grad av blødning samt pasientens kliniske tilstand. Administrert dose bør titreres ut fra pasientens kliniske respons. Ved samtidig tilstedeværelse av en inhibitor kan høyere dose eller annen spesifikk behandling være nødvendig.

Antall enheter faktor VIII administrert, uttrykkes i internasjonale enheter (IE) som relateres til gjeldende WHO standard for faktor VIII produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrykkes enten i prosenttall (relativt til normal human plasma) eller i IE (relativt til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma). Én IE av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med den mengde faktor VIII som finnes i én ml plasma fra et friskt menneske.

Et annet moroktokog alfa-produkt godkjent for bruk utenfor Europa har en annen styrke beregnet ved hjelp av en tilvirkningsstyrkestandard kalibrert mot WHO's internasjonale standard ved hjelp av ett-trinns koagulasjonsanalyse. Dette produktet har handelsnavnet XYNTHA. På grunn av forskjell i valg av metoder for å bestemme styrken av XYNTHA og ReFacto AF, tilsvarer 1 IE av XYNTHA (kalibrert ett-trinns metode) omtrent 1,38 IE av ReFacto AF (kalibrert kromogen analyse). Dersom en pasient som vanligvis behandles med XYNTHA forskrives ReFacto AF, kan den behandlende legen vurdere en justering av doseringsanbefalingene basert på faktor VIII-«recoveryverdier».

Basert på nåværende behandling, bør individer med hemofili A rådes til å ta med tilstrekkelig forsyning med faktor VIII-produkt til forventet behandling på reise. Pasienter bør anbefales å rådføre seg med helsepersonell før en reise.

### Behandling ved behov.

Beregningen av nødvendig dose av faktor VIII er basert på det empiriske funn at 1 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt øker plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen bestemmes ved hjelp av følgende formel:

Nødvendig dose (IE) = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor VIII økning (% eller IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl), hvor 0,5 IE/kg per IE/dl representerer den resiproke verdien av «recovery» som generelt er blitt observert etter infusjoner med faktor VIII.

Den mengde som administreres samt hyppigheten av administrasjonen bør alltid tilpasses den kliniske effektivitet i det enkelte tilfelle.

For følgende blødningstilfeller bør ikke faktor VIII-aktiviteten falle under gitt plasmanivå (i % av normal eller i IE/dl) i aktuelt tidsrom. Følgende tabell kan brukes som retningslinje for dosering ved blødninger og kirurgi:

<b>Blødningsgrad/ Form for kirurgisk inngrep</b>	<b>Ønsket faktor VIII nivå (% eller IE/dl)</b>	<b>Doseringshyppighet (timer)/ Behandlingsvarighet (dager)</b>
<b>Blødning</b>		
Tidlig hemartrose, blødninger i muskel eller munnhule	20-40	Gjenta hver 12.-24. time. Minst ett døgn inntil blødningsepisoden, indikert ved smerte, er stanset eller tilheling er oppnådd.
Større hemartroser, muskelblødninger eller hematom	30-60	Gjenta infusjonen hver 12.-24. time i tre til fire dager eller mer, inntil smerte og akutt uferhet har opphørt.
Livstruende blødninger	60-100	Gjenta infusjonen hver 8.-24. time inntil faren er over.
<b>Kirurgi</b>		
Mindre operasjoner inkludert tannekstraksjoner	30-60	Hver 24. time, i minst én dag inntil tilheling er oppnådd.
Store operasjoner	80-100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjonen hver 8.-24. time inntil adekvat sårtilheling er oppnådd. Deretter behandling i minst syv dager for å oppnå faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

### Profylakse

Som langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dose 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller à to-tre dager. I enkelte tilfeller, spesielt blant yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseintervaller eller høyere doser.

### Pediatrik populasjon

Ved behandling av yngre barn (yngre enn 6 år) med ReFacto AF bør behovet for en økt dose forventes relativt til det som blir brukt hos voksne og eldre barn (se pkt. 5.2).

### Eldre pasienter

Kliniske studier inkluderte ikke personer eldre enn 65 år. Generelt bør doser for eldre fastsettes på individuell basis.

### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Dosejustering for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon har ikke blitt studert i kliniske forsøk.

### Administreringsmåte

Intravenøs bruk.

ReFacto AF administreres via intravenøs infusjon over flere minutter etter at det frysetørrede pulveret er løst opp i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon (vedlagt i pakningen). Administrasjonshastigheten bør bestemmes ut fra pasientens velbefinnende. Egnet trening anbefales for personer uten helsefaglig bakgrunn som skal administrere produktet.

Se pkt. 6.6 for tilberedning før administrering.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet i avsnitt 6.1.

Kjent allergisk reaksjon overfor hamsterprotein.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overfølsomhet

Allergilignende overfølsomhetsreaksjoner har blitt observert med Refacto AF. Legemidlet inneholder spor av hamsterproteiner. Hvis overfølsomhetssymptomer oppstår, bør pasienter rådes til å avbryte bruken av legemidlet umiddelbart og kontakte legen sin. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, slik som elveblest, generalisert urtikaria, tetthet i brystet, hvesende pust, hypotensjon og anafylaksi.

Hvis sjokk skulle oppstå, skal standard medisinsk behandling for sjokk utføres.

#### Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) har blitt observert etter bytte fra et faktor VIII-legemiddel til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Det anbefales derfor å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer ved bytte av legemiddel.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lav titer, som kun er midlertidig tilstede eller som holder seg i lav titer, utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII-inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

## Rapporter vedrørende manglende effekt

Det er mottatt rapporter vedrørende manglende effekt, spesielt hos pasienter med profylakse, i kliniske studier og etter markedsføring av ReFacto. Den rapporterte, manglende effekten med ReFacto er blitt beskrevet som blødning inn i målled, blødning inn i nye ledd eller pasientens subjektive følelse av en ny påbegynt blødning. Ved forskrivning av ReFacto AF er det viktig å individuelt titrere og monitorere hver enkelt pasients faktornivå for å sikre adekvat terapeutisk respons (se pkt. 4.8).

Det anbefales på det sterkeste at navnet på esken og batchnummer noteres hver gang ReFacto AF administreres til en pasient for å opprettholde en forbindelse mellom pasienten og batchnummeret til legemidlet. Pasienten kan lime inn en av avrivningsetikettene på hetteglasset eller ferdigfylt sprøyte i dagboken sin for å dokumentere batchnummer eller for å rapportere bivirkninger.

## Hjerte/kar-hendelser

Hos pasienter som har risikofaktorer for hjerte/kar-hendelser, kan substitusjonsbehandling med faktor VIII øke den kardiovaskulære risikoen.

## Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis utstyr for sentral venetilgang (CVK) er nødvendig, skal risikoen ved CVK-relaterte komplikasjoner, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose ved kateterstedet, vurderes (se pkt. 4.8).

## Natriuminnhold

Etter tilberedning inneholder dette legemidlet 1,23 mmol (29 mg) natrium per hetteglass eller ferdigfylt sprøyte. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjoner av rekombinant koagulasjonsfaktor VIII-produkter med andre legemidler har blitt rapportert.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Det er ikke utført reproduksjonsstudier med faktor VIII hos dyr, derfor er ingen data tilgjengelige vedrørende fertilitet. På grunn av den sjeldne forekomsten av hemofili A blant kvinner, er ikke erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming tilgjengelig. Av den grunn, bør faktor VIII kun brukes under graviditet og amming dersom det er klart nødvendig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

ReFacto AF har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikking, brekninger, hvesende pust) har blitt relativt sjelden observert med ReFacto, og kan i enkelte tilfeller forverres til alvorlig anafylaksi inkludert sjokk (se pkt. 4.4).

Spormengder av hamsterprotein kan finnes i ReFacto AF. I sjeldne tilfeller har man kunnet observere dannelse av antistoffer mot hamsterprotein, men det var ingen klinisk sekvele. I en studie av ReFacto hadde tjue av 113 (18 %) tidligere behandlede pasienter (PTP-er) en økning i anti-CHO-antistofftiter uten tilsynelatende klinisk betydning.

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert ReFacto AF, se pkt. 5.1. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA organklassesystem (organklassesystem og foretrukket termnivå). Frekvensene er vurdert i henhold til følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Tabellen viser bivirkninger som er rapportert i de kliniske studiene med ReFacto eller ReFacto AF. Frekvensene er basert på alle behandlingsinduserte bivirkninger som har en årsakssammenheng med behandlingen i samlede kliniske studier med 715 personer (591 PTP-er, 124 tidligere ubehandlede pasienter (PUP-er)).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vanlige <math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mindre vanlige <math>\geq 1/1000</math> til <math>&lt; 1/100</math></b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII inhibering (PUP-er)*	Faktor VIII inhibering (PTP-er)*+	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Perifer nevropati; søvnighet; dysgeusi
Hjertesykdommer			Angina pectoris; takykardi; palpitasjoner
Karsykdommer		Blødning; hematom	Hypotensjon; tromboflebitt; rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer		Diaré; oppkast; abdominalsmerter; kvalme	
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria; utslett; kløe	Svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Frysninger; reaksjon på kateterstedet	Asteni; reaksjon på injeksjonsstedet; smerter på injeksjonsstedet; betennelse på injeksjonsstedet



Organklassesystem	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100
Undersøkelser		Positiv antistofftest; Positiv anti-faktor VIII antistofftest	Økt aspartatamino- transferase; økt alanin- aminotransferase; økt bilirubin; økt kreatinin- fosfokinase i blodet

\* Frekvens er basert på studier som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTP-er = tidligere behandlede pasienter, PUP-er = tidligere ubehandlede pasienter  
+ Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon

### Pediatrik populasjon

Ett tilfelle av en cyste hos en 11 år gammel pasient og ett tilfelle beskrevet som forvirring hos en 13 år gammel pasient er rapportert som mulig relatert til behandling med ReFacto AF.

Sikkerhet av ReFacto AF ble evaluert i studier som inkluderte både tidligere behandlede voksne og tidligere behandlede barn og ungdom (n=18, i alderen 12-16 år i en studie og n=49, i alderen 7-16 år i en tilleggsstudie) med en tendens til en høyere bivirkningsfrekvens hos barn i alderen 7-16 år sammenlignet med voksne. Ytterligere sikkerhetsdata hos barn er samlet via studier som omfattet både tidligere behandlede pasienter (n=18, i alderen <6 år og n=19, i alderen 6 til <12 år) og tidligere ubehandlede pasienter (n=23, i alderen <6 år). Disse dataene støtter en sikkerhetsprofil som ligner den som er observert hos voksne pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ingen symptomer på overdosering har blitt rapportert med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII-produkter.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, koagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02  
ReFacto AF inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (moroktokog alfa) med slettet B-domene. Det er et glykoprotein med en molekylvekt på cirka 170.000 Da, bestående av 1438 aminosyrer. ReFacto AF har funksjonelle egenskaper sammenlignbare med de som endogen faktor VIII har. Faktor VIII-aktiviteten er sterkt redusert hos pasienter med hemofili A, og substitusjonsbehandling er derfor nødvendig.

Når faktor VIII settes intravenøst hos en pasient med hemofili, bindes den til von Willebrand faktoren som er i pasientens sirkulasjon.

Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor til aktivert faktor IX og øker dermed omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin, og en koagel dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig forstyrrelse

av blodkoagulasjonen grunnet redusert nivå av faktor VIII:C og resulterer i kraftig blødning i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av ulykke eller kirurgisk traume. Ved hjelp av substitusjonsbehandling økes plasmanivået av faktor VIII slik at temporær korreksjon av faktormangelen samt korreksjon av blødningstendensene muliggjøres.

### Klinisk effekt

Data i tabellen under gjelder PUP- og PTP-data fra ReFacto AF-studier hos pasienter <12 år.

Forbruk- og effektresultater i pediatrik populasjon

	<b>PTP-er &lt; 6 år</b>	<b>PTP-er 6 til &lt; 12 år</b>	<b>PUP-er &lt; 6 år</b>
Dose etter vekt (IE/kg) per profylakseinfusjon <sup>a</sup> median (min., maks.)	N=14 36 IE/kg (28, 51)	N=13 32 IE/kg (21, 49)	N=22 46 IE/kg (17, 161)
Total ABR for alle pasienter <sup>b</sup> median (min., maks.)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Total ABR for pasienter som rapporterte etter et "behandling ved behov"-regime ved baseline <sup>c</sup> , median (min., maks.)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Total ABR for pasienter som rapporterte etter et profylakseregime ved baseline <sup>c</sup> , median (min., maks.)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dose etter vekt (IE/kg) per blødningsepisode for blødningsbehandling median (min., maks.)	N=13 35 IE/kg (28, 86)	N=14 33 IE/kg (17, 229)	N=21 55 IE/kg (11, 221)
% blødninger med vellykket behandling etter ≤ 2 infusjoner	98,7 %	98,8 %	96,7 %

<sup>a</sup> Dose og frekvens av ReFacto AF som ble foreskrevet gjennom hele studien, var etter utprøvers skjønn i henhold til lokal standardbehandling.

<sup>b</sup> For pasienter i PUP-studien var det ingen krav om å følge en regelmessig, kontinuerlig profylaksebehandling, men med unntak av én pasient (kun behandling ved behov (OD)), fikk flesteparten av pasientene regelmessige profylakseinfusjoner. Flere startet med OD-infusjoner, men byttet til profylaksebehandling under studien, og enkelte hadde kun sporadiske profylakseinfusjoner.

<sup>c</sup> Pasienter i PTP-studien rapporterte FVIII-behandlingsmodalitet (profylakse eller ved behov) ved baseline, og var ikke pålagt å opprettholde denne modaliteten som en betingelse for studiedeltakelse. Dosen og frekvensen av ReFacto AF som ble foreskrevet under studieforløpet, var etter utprøvers skjønn i henhold til lokal standardbehandling. Forkortelser: ABR = Årlig blødningsrate.

### Faktor VIII-inhibering

#### *Tidligere behandlede pasienter*

I et samlet datasett for 591 PTP-er behandlet med ReFacto (1 klinisk studie) eller ReFacto AF (6 kliniske studier) var det 10 (1,47 %) tilfeller med bekreftet faktor VIII-inhibitor (1 med høy titer ( $\geq 5$  BE/ml), 9 med lav titer ( $< 5$  BE/ml)).

I en klinisk studie med ReFacto AF hos tidligere behandlede pasienter (faktor VIII:C  $\leq 2$  %) var forekomsten av faktor VIII-inhibitorer det primære sikkerhetsendepunktet. To klinisk «silent» kortvarige inhibitorer med lav titer ble observert hos 94 pasienter med median eksponering på

76 eksponeringsdager (ED, intervall 1-92), tilsvarende 2,2 % av de 89 pasientene med minst 50 ED. I en tilleggssstudie med ReFacto AF ble 1 *de novo* og 2 tilbakevendende inhibitorer (alle med lav titer, målt ved et sentrallaboratorium) observert hos 110 tidligere behandlede pasienter (faktor VIII:C  $\leq 2\%$ ); med en median eksponering på 58 ED (intervall 5-140) og 98 pasienter hadde minst 50 ED med ReFacto AF. Nittiåtte (98) av de opprinnelige 110 pasientene fortsatte behandling i en annen tilleggssstudie og hadde en påfølgende utvidet eksponering for ReFacto AF med en median på 169 ED (intervall 9-425). Ytterligere én (1) *de novo*-inhibitor med lav titer ble observert.

I en klinisk studie med tidligere behandlede pasienter med hemofili A (faktor VIII:C  $\leq 2\%$ ) som skulle gjennomgå et stort kirurgisk inngrep, ble det observert 1 inhibitor med lav titer hos 30 pasienter som fikk behandling med ReFacto AF.

I en klinisk studie med ReFacto hos tidligere behandlede pasienter (faktor VIII:C  $\leq 2\%$ ) ble det observert 1 inhibitor med høy titer hos 113 pasienter.

I en klinisk studie med ReFacto AF hos pediatriske (< 12 år, N=37) PTP-er (FVIII:C <1 %), var prosentandelen av pasienter med klinisk signifikant inhibitorutvikling det primære sikkerhetsresultatet. Ingen pasienter oppfylte de protokollangitte kriteriene for klinisk signifikant FVIII-inhibering. Forbigående FVIII-inhibitorutvikling med lav titer ble observert hos 2 pasienter (< 6 år). Begge pasientene viste et fall i recovery ved samme kontroll (ED 10–15), og inhibitortesten var positiv med påfølgende fremdrift til forventet recovery. Ingen av pasientene opplevde klinisk manifestasjon av FVIII-inhibering og fikk ingen spesiell behandling for hendelsen.

### Induksjon av immuntoleranse

Data på induksjon av immuntoleranse (ITI) ble innhentet fra pasienter med hemofili A som hadde dannet inhibitorer mot faktor VIII. Som del av den kliniske studien med ReFacto AF hos PUP-er ble ITI-data fra 25 pasienter gjennomgått (15 med høye titre, 10 med lave titre). Av disse 25 pasientene hadde 20 en reduksjon av inhibitortitre til < 0,6 BE/ml, hvorav 11 av 15 initielt hadde høye titre ( $\geq 5$  BE/ml) og 9 av 10 hadde lave titre. Av 6 pasienter som dannet lave inhibitortitre, men som ikke fikk ITI, hadde 5 lignende titerreduksjoner. Det finnes ingen tilgjengelige langtidsdata.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til ReFacto, bestemt i en "cross-over"-studie av ReFacto og plasmaderivert FVIII-konsentrat, ved bruk av kromogen substratmetode (se pkt. 4.2), hos 18 tidligere behandlede pasienter, er presentert i tabellen under.

Farmakokinetiske parametre for ReFacto hos tidligere behandlede pasienter med hemofili A			
PK-parameter	Gjennomsnitt	SD	Median
AUC <sub>t</sub> (IE·time/ml)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (timer)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/time·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (timer)	20,2	7,4	18,0
«recovery» (IE/dl økning i FVIII:C per IE/kg FVIII gitt)	2,4	0,38	2,5

Forkortelser: AUC<sub>t</sub> = areal under plasmakonsentrasjons-tidskurven fra tid null til siste målbare konsentrasjon, t<sub>1/2</sub> = halveringstid, CL = clearance, FVIII C = FVIII-aktivitet; MRT = gjennomsnittlig residenstid

I en studie hvor styrken til ReFacto AF, ReFacto og FVIII-aktivitet i pasientplasma ble målt ved bruk av kromogen substratmetode, ble ReFacto AF vist å være bioekvivalent med ReFacto. Forholdet mellom geometrisk minste kvadrats gjennomsnitt for ReFacto AF og ReFacto var 100,6 %, 99,5 % og 98,1 % for henholdsvis «recovery», AUC<sub>t</sub> og AUC<sub>∞</sub> (areal under plasmakonsentrasjonskurven fra tid null til uendelig). Tilsvarende 90 % konfidensintervaller for forholdet mellom geometrisk

gjennomsnitt for ReFacto AF og ReFacto var innenfor bioekvivalensvinduet på 80 % til 125 %, noe som bekrefter bioekvivalens mellom ReFacto AF og ReFacto.

I en farmakokinetisk "cross-over"-studie ble de farmakokinetiske parametrene til ReFacto AF bestemt ved baseline og fulgt opp hos 25 tidligere behandlede pasienter ( $\geq 12$  år) etter gjentatt administrasjon av ReFacto AF i seks måneder. Forholdet mellom geometrisk minste kvadrats gjennomsnitt for farmakokinetikken ved måned 6 og baseline var 107 %, 100 % og 104 % for henholdsvis «recovery»,  $AUC_1$  og  $AUC_\infty$ . Tilsvarende 90 % konfidensintervaller for forholdet mellom måned 6 og baseline for ovennevnte farmakokinetiske parametre var innenfor ekvivalensvinduet på 80 % til 125 %. Dette indikerer ingen tidsavhengige endringer i de farmakokinetiske egenskapene til ReFacto AF.

Den samme studien, hvor styrken til ReFacto AF og et sammenligningspreparat av rekombinant faktor VIII (FLrFVIII) i full lengde, og FVIII-aktivitet målt i plasmaprøver ble bestemt ved bruk av samme ett-trinns koagulasjonsanalyse ved et sentrallaboratorium, viste at ReFacto AF var farmakokinetisk ekvivalent med FLrFVIII hos 30 tidligere behandlede pasienter ( $\geq 12$  år), ved bruk av standard bioekvivalensbestemmelse.

Hos PUP-er ble farmakokinetiske parametre for ReFacto vurdert ved hjelp av kromogen substratmetode. Hos disse pasientene ( $n=59$ , medianalder  $10 \pm 8,3$  måneder) var gjennomsnittlig «recovery» i uke 0  $1,5 \pm 0,6$  IE/dl per IE/kg (intervall 0,2-2,8 IE/ml per IE/kg), som var lavere enn hos PTP-er behandlet med i uke 0 med ReFacto en gjennomsnittlig «recovery» på  $2,4 \pm 0,4$  IE/dl per IE/kg (intervall 1,1-3,8 IE/dl per IE/kg). Hos PUP-er var gjennomsnittlig «recovery» stabil over tid (5 besøk i løpet av en toårsperiode) og spente fra 1,5 til 1,8 IE/dl per IE/kg. Modellering av populasjonsfarmakokinetikk med data fra 44 PUP-er ga en gjennomsnittlig estimert halveringstid på  $8,0 \pm 2,2$  timer.

I en ReFacto AF-studie av 19 PUP-er var recovery ved starten av studien hos de 17 barna i alderen 28 dager til  $< 2$  år på  $1,32 \pm 0,65$  IE/dl per IE/kg, og hos de 2 barna i alderen 2 til  $< 6$  år var recovery på 1,7 og 1,8 IE/dl per IE/kg. Med unntak av tilfeller hvor inhibitorer ble påvist, var gjennomsnittlig recovery stabil over tid (6 kontroller i løpet av en 2-årsperiode), og individuelle verdier lå i området 0 (ved tilstedeværelse av inhibitor) til 2,7 IE/dl per IE/kg.

I en studie med 37 pediatriske PTP-er ble de farmakokinetiske parametrene for ReFacto AF observert etter en 50 IE/kg dose, og disse er angitt i tabellen nedenfor.

Gjennomsnitt $\pm$ SD FVIII farmakokinetiske parametre etter en enkel 50 IE/kg dose hos pediatriske PTP-er		
PK-parameter	Antall pasienter	Gjennomsnitt <sup>a</sup> $\pm$ SD
Recovery, IE/dl per IE/kg		
Alder $< 6$ år	17	$1,7 \pm 0,4$
Alder 6 til $< 12$ år	19	$2,1 \pm 0,8$
$C_{max}$ , IE/ml <sup>b</sup>	19	$0,9 (45)$
$AUC_{inf}$ , IE·t/ml <sup>b</sup>	14	$9,9 (41)$
$t_{1/2}$ , h <sup>b</sup>	14	$9,1 \pm 1,9$
Cl, ml/t/kg <sup>b</sup>	14	$4,4 (30)$
$V_{ss}$ , ml/kg <sup>b</sup>	14	$56,4 (15)$

<sup>a</sup> Geometrisk gjennomsnitt (geometrisk CV %) for alle, unntatt for aritmetisk gjennomsnitt  $\pm$  SD for gradvis recovery og  $t_{1/2}$ .

<sup>b</sup> Kun pasienter i alderen 6 til  $< 12$  år.

Forkortelser:  $C_{max}$ , maksimal observert plasmakonsentrasjon; CV, variasjonskoeffisient;  $AUC_{inf}$ , areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven fra tid null ekstrapolert til uendelig;  $t_{1/2}$ , terminal halveringstid; Cl, clearance;  $V_{ss}$ , distribusjonsvolum ved steady-state.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Det er ikke utført undersøkelser av karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Pulver

Sakkarose  
Kalsiumkloriddihydrat  
L-Histidin  
Polysorbat 80  
Natriumklorid

#### Oppløsningsvæske

Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, inkludert andre infusjonsoppløsninger.

Kun vedlagte infusjonssett skal benyttes da behandlingssvikt kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human-koagulasjonsfaktor VIII til indre overflater i enkelte infusjonsutstyr.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

Produktet kan tas ut av kjølelageret for kun én periode på maksimum 3 måneder i romtemperatur (ved høyst 25 °C). På slutten av denne oppbevaringsperioden i romtemperatur skal preparatet ikke lagres kjølig på nytt, men brukes eller kastes.

#### Etter tilberedning

Det er påvist kjemisk og fysisk bruksstabilitet i 3 timer ved temperaturer inntil 25 °C.

#### ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Produktet inneholder ingen konserveringsmidler og ferdig tilberedt produkt bør brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter tilberedning. Ved bruk av andre lagringstider og betingelser er det brukerens ansvar.

#### ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Produktet inneholder ingen konserveringsmidler og ferdig tilberedt produkt bør brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter tilberedning eller fjerning av den grå gummihetten. Andre oppbevaringstider og betingelser før anvendelse er brukerens ansvar.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske,  
oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
250 IE, 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE pulver i et 10 ml hetteglass (type 1 glass) med en hette (butyl) og en ”flip-off”-forsegling (aluminum) og 4 ml oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte (type 1 glass) med et stempel (butyl), hette (butyl) og en sterilt hetteglassadapter til oppløsning, et sterilt infusjonssett, spritservietter, et plaster og en gaskompress.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske,  
oppløsning i ferdigfylt sprøyte

250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE frysetørret pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer i den ferdigfylte sprøyten (type 1 glass) med stempelfeste av butylgummi, en stempelstav for sammenkobling, en ventilert steril hette av polypropylen, et sterilt infusjonssett, spritservietter, et plaster og en gaskompress.

Pakningsstørrelse: 1.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Det frysetørrede pulveret til injeksjon i hetteglasset må løses opp i vedlagte oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske] fra den ferdigfylte sprøyten ved hjelp av den sterile hetteglassadapteren til oppløsning. Hetteglasset bør roteres forsiktig til alt pulveret er oppløst. Se pakningsvedlegget, avsnitt 3, for ytterligere informasjon om tilberedning og administrering.

Etter at pulveret er løst opp, trekkes oppløsningen tilbake i sprøyten. Oppløsningen vil være klar eller lett uklar og fargeløs. Dersom synlige partikler eller misfarging kan observeres, skal oppløsningen kasseres.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske,  
oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Det frysetørrede pulveret i øverste kammer i den ferdigfylte sprøyten må løses opp i oppløsningsvæsken [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske] i det nederste kammeret i den ferdigfylte sprøyten. Den ferdigfylte sprøyten bør roteres forsiktig til alt pulveret er oppløst. Se avsnitt 3 i pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om tilberedning og administrering.

Etter tilberedning vil oppløsningen være klar eller lett uklar og fargeløs. Dersom synlige partikler eller misfarging observeres, skal oppløsningen kasseres.

Ferdig tilberedt produkt inneholder Polysorbat-80 som øker graden av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) ekstraksjon fra polyvinylklorid (PVC). Dette skal tas i betraktning ved tilberedning og administrering av produktet, medregnet oppbevaringstid i en PVC-beholder etter tilberedning. Det er viktig at anbefalingene i pkt. 6.3 følges nøye.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. april 1999  
Dato for siste fornyelse: 15. april 2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER)  
OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **REFACTO AF YTTEREMBALLASJE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Moroktokog alfa  
(rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass: 250 IE moroktokog alfa (ca. 62,5 IE/ml etter tilberedning).

1 hetteglass: 500 IE moroktokog alfa (ca. 125 IE/ml etter tilberedning)

1 hetteglass: 1000 IE moroktokog alfa (ca. 250 IE/ml etter tilberedning)

1 hetteglass: 2000 IE moroktokog alfa (ca. 500 IE/ml etter tilberedning)

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Sakkarose  
kalsiumkloriddihydrat  
L-histidin  
polysorbat 80  
natriumklorid  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 250 IE moroktokog alfa

1 hetteglass med 500 IE moroktokog alfa

1 hetteglass med 1000 IE moroktokog alfa

1 hetteglass med 2000 IE moroktokog alfa

1 ferdigfylt sprøyte med 4 ml oppløsningsvæske

1 hetteglassadapter

1 sterilt infusjonssett

2 spritservietter

1 plaster

1 gaskompress

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter tilberedning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Skal ikke anvendes etter utløpsdato.

Ferdig tilberedt oppløsning brukes umiddelbart eller innen 3 timer.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i originalpakningen for å beskytte mot lys.

ReFacto AF kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Preparatet må ikke lagres kjølig på nytt etter lagring i romtemperatur.

Tatt ut av kjøleskap den:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning kasseres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/103/001

EU/1/99/103/002

EU/1/99/103/003

EU/1/99/103/004

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ReFacto AF 250

ReFacto AF 500

ReFacto AF 1000

ReFacto AF 2000

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**REFACTO AF HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

ReFacto AF 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Moroktokog alfa  
(rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)  
Til intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

Oppbevares i kjøleskap.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL REFACTO AF FERDIGFYLT SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til ReFacto AF

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Til intravenøs bruk etter tilberedning.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Inneholder 4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

**6. ANNET**

Oppbevares i kjøleskap.



## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### YTTEREMBALLASJE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

ReFacto AF 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Moroktokog alfa  
(rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII).

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte: 250 IE moroktokog alfa (ca. 62,5 IE/ml etter tilberedning).

1 ferdigfylt sprøyte: 500 IE moroktokog alfa (ca. 125 IE/ml etter tilberedning)

1 ferdigfylt sprøyte: 1000 IE moroktokog alfa (ca. 250 IE/ml etter tilberedning)

1 ferdigfylt sprøyte: 2000 IE moroktokog alfa (ca. 500 IE/ml etter tilberedning)

1 ferdigfylt sprøyte: 3000 IE moroktokog alfa (ca. 750 IE/ml etter tilberedning)

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

Sakkarose

kalsiumkloriddihydrat

L-histidin

polysorbat 80

natriumklorid

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte FuseNGo

1 ferdigfylt sprøyte (250 IE pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer)

1 ferdigfylt sprøyte (500 IE pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer)

1 ferdigfylt sprøyte (1000 IE pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer)

1 ferdigfylt sprøyte (2000 IE pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer)

1 ferdigfylt sprøyte (3000 IE pulver i øverste kammer og 4 ml oppløsningsvæske i nederste kammer)

- 1 stempelstav
- 1 sterilt infusjonssett
- 2 spritservietter
- 1 plaster
- 1 gaskompress
- 1 ventilert steril hette

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk. Kun til engangsbruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Administrer umiddelbart eller innen 3 timer etter tilberedning eller etter fjerning av den grå gummihetten fra sprøyten.

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).  
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

ReFacto AF kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Preparatet må ikke lagres kjølig på nytt etter lagring i romtemperatur.

Tatt ut av kjøleskap den:

#### **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/103/009  
EU/1/99/103/006  
EU/1/99/103/007  
EU/1/99/103/008  
EU/1/99/103/005

**13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

ReFacto AF 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Moroktokog alfa  
(rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

Til intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 IE moroktokog alfa i.v. til engangsbruk

500 IE moroktokog alfa i.v. til engangsbruk

1000 IE moroktokog alfa i.v. til engangsbruk

2000 IE moroktokog alfa i.v. til engangsbruk

3000 IE moroktokog alfa i.v. til engangsbruk

<b>6. ANNET</b>
-----------------

Oppbevares i kjøleskap.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

Moroktokog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ReFacto AF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ReFacto AF
3. Hvordan du bruker ReFacto AF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ReFacto AF
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva ReFacto AF er og hva det brukes mot**

ReFacto AF inneholder virkestoffet moroktokog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII. Faktor VIII er nødvendig for at blodet ditt skal koagulere og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt blødersykdom) er faktor VIII fraværende eller så virker det ikke som det skal.

ReFacto AF brukes for å behandle og forhindre (profylakse) blødning hos voksne og barn i alle aldre (inkludert nyfødte) med hemofili A.

### **2. Hva du må vite før du bruker ReFacto AF**

#### **Bruk ikke ReFacto AF**

- hvis du er allergisk overfor moroktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk mot hamsterproteiner.

Rådfør deg med legen din dersom du er usikker.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker ReFacto AF

- dersom du opplever allergiske reaksjoner. Noen av tegnene på allergiske reaksjoner er pustevansker, kortpustethet, hevelser, kløe, tetthet i brystet, hvesende pust og lavt blodtrykk. Anafylaksi er en alvorlig allergisk reaksjon som gir vansker med å svelge og/eller puste, rødhet eller hevelse i ansikt og/eller hender. Stopp infusjonen omgående og kontakt lege eller oppsøk

nødhjelp umiddelbart dersom noen av disse tegnene oppstår. Ved alvorlige allergiske reaksjoner skal alternativ behandling vurderes.

- utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ReFacto AF.
- hvis blødningen ikke stopper som forventet, kontakt lege eller oppsøk nødhjelp umiddelbart.

### **Andre legemidler og ReFacto AF**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

ReFacto AF har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **ReFacto AF inneholder natrium**

ReFacto AF inneholder 1,23 mmol (eller 29 mg) natrium per hetteglass med oppløst pulver. Informer legen din hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du bruker ReFacto AF**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling med ReFacto AF skal startes av en lege som er erfaren i behandlingen av pasienter med hemofili A. Legen din fastsetter dosen med ReFacto AF som du skal ha. Dose og behandlingsvarighet vil være avhengig av ditt individuelle behov for substitusjonsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF gis som injeksjon inn i venen og varer i flere minutter. Pasienter eller deres pårørende kan gi injeksjoner med ReFacto AF mot at de har fått tilstrekkelig opplæring.

Underveis i behandlingen kan legen din komme til å endre dosen med ReFacto AF som du skal ha. Rådfør deg med helsepersonell før en reise. Du må ta med deg nok av produktet med faktor VIII til forventet behandling på reise.

Det anbefales at du hver gang du bruker ReFacto AF noterer navnet på esken og batchnummeret på produktet. Du kan bruke en av avrivningsetikettene på hetteglasset til å dokumentere batchnummeret i dagboken din eller til å rapportere bivirkninger.

### **Tilberedning og administrering**

Anvisningene nedenfor er veiledende. Følg legens anvisning for tilberedning og administrering av ReFacto AF.



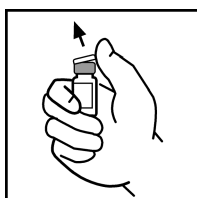
Bruk kun den ferdigfylte sprøyten vedlagt i esken til oppløsning. Andre sterile engangssprøyter kan brukes til å sette injeksjonen.

ReFacto AF gis som intravenøs infusjon etter oppløsning av det frysetørrede pulveret til injeksjon med vedlagt oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske] i sprøyten. ReFacto AF bør ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger.

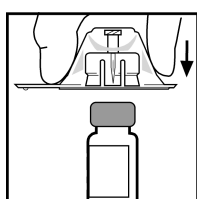
Vask alltid hendene før du utfører de følgende tilberednings- og administreringsprosedyrer. Aseptisk teknikk (dvs. rent og bakteriefritt) bør benyttes under tilberedningen.

#### *Tilberedning:*

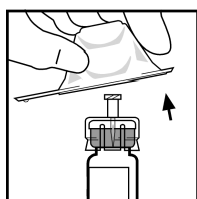
1. ReFacto AF-pulveret og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal ha romtemperatur.
2. Fjern "flip-off"-forseglingen fra hetteglassene med ReFacto AF slik at den midterste delen på gummihetten blir synlig.



3. Tørk toppen av hetteglasset med den vedlagte spritservietten eller med en annen antiseptisk oppløsning, og la den tørke. Etter at gummihetten er vasket, må du ikke berøre den eller la den komme borti noe.
4. Ta av lokket på den gjennomsiktige plastpakningen med hetteglassadapteren. Ikke ta adapteren ut av pakningen.
5. Sett hetteglasset på en jevn flate. Hold i pakningen med hetteglassadapteren og plasser den direkte over hetteglasset. Trykk pakningen godt ned slik at adapteren klikker på plass på toppen av hetteglasset, og adapternålen stikker hull i hetteglasembranen.

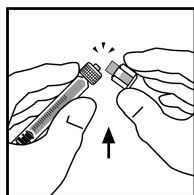


6. Løft pakningen vekk fra adapteren og kast pakningen.

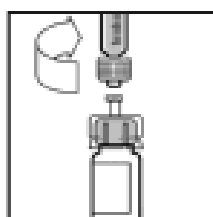


7. Fest stempelet til sprøyten med oppløsningsvæske ved å føre stempelet inn i sprøyteåpningen. Trykk og vri stemplet godt inn til den er ordentlig festet til proppen i den ferdigfylte sprøyten.

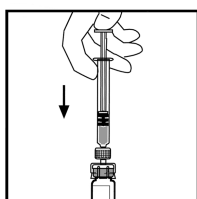
8. Knekk den barnesikrede plasthetten av fra sprøyten med oppløsningsvæske ved å bryte perforeringen på hetten. Dette gjøres ved å bøye hetten fram og tilbake inntil perforeringen brytes. Ikke berør innsiden av hetten eller sprøytespissen. Da det kan bli nødvendig å sette hetten på igjen (dersom du ikke bruker ReFacto AF umiddelbart), må den settes til side, satt på hodet.



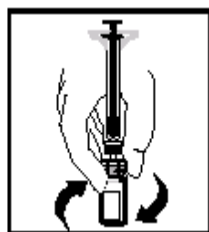
9. Sett hetteglasset på en jevn flate. Koble sprøyten med oppløsningsvæsken sammen med hetteglassadapteret ved å føre sprøytespissen inn i adapteråpningen mens du trykker og vrir sprøyten med klokken inntil koblingen sitter fast.



10. Press stempelet langsomt inn for å injisere all væsken i ReFacto AF-hetteglasset.



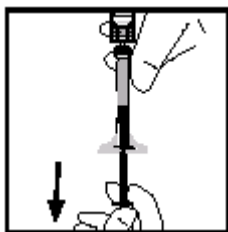
11. Roter hetteglasset **forsiktig** inntil pulveret er oppløst – med sprøyten fortsatt koblet til adapteret.



12. Før administrasjon skal den ferdige oppløsningen inspiseres visuelt for partikler. Oppløsningen vil være klar til lett uklar og fargeløs.

NB! Dersom du bruker mer enn ett hetteglass med ReFacto AF per injeksjon, skal hvert enkelt hetteglass tilberedes som beskrevet ovenfor. Sprøyten med væsken skal fjernes slik at hetteglassadapteren sitter som den skal, og en enkel stor sprøyte med festemekanisme (luer-lås-sprøyte), kan benyttes for å trekke opp det oppløste innholdet fra hvert av hetteglassene.

13. Sørg for at sprøytestempelet fortsatt er helt nede, og snu hetteglasset. Trekk langsomt opp all oppløsningen gjennom hetteglassadapteren og inn i sprøyten.



14. Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren ved forsiktig å trekke og skru sprøyten mot klokken. Kast hetteglasset mens adapteren sitter på.

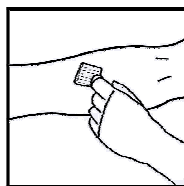
NB! Dersom oppløsningen ikke skal brukes med en gang, skal sprøyteheten settes på igjen. Ikke berør sprøytespissen eller innsiden av hetten.

ReFacto AF skal brukes innen tre timer fra tilberedning. Den ferdige oppløsningen kan oppbevares i romtemperatur før administrering.

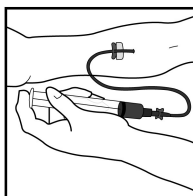
*Administrering (intravenøs infusjon):*

ReFacto AF bør administreres ved å bruke infusjonssettet fra esken og den ferdigfylte sprøyten med væske som følger med eller en steril engangssprøyte i plast med festemekanisme (luer-lås-sprøyte).

1. Fest sprøyten til enden av slangen på infusjonssettet.
2. Sett på en staseslange og klargjør injeksjonsstedet ved å vaske huden godt med en spritserviett fra esken.



3. Før nålen på infusjonssettets slange inn i en vene etter legens anvisning, og fjern staseslangen. Fjern eventuell luft fra infusjonssettets slange ved å trekke sprøytetempelet litt tilbake. Det oppløste produktet skal injiseres intravenøst over flere minutter. Legen din kan endre den anbefalte infusjonshastigheten for å gjøre infusjonen mer behagelig.



All ubrukt oppløsning, tomme hetteglass og brukte nåler og sprøyter skal kastes i en egnet beholder for medisinsk avfall, da slikt materiale kan skade andre hvis det ikke kastes forsvarlig.

### **Dersom du tar for mye av ReFacto AF**

Sjekke med lege eller apotek.

### **Dersom du avbryter behandling med ReFacto AF**

Behandlingen med ReFacto AF skal ikke avbrytes uten konsultasjon med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Allergiske reaksjoner

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaksi) skulle oppstå, **må infusjonen stoppes umiddelbart**. Du må **ta kontakt med legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest hevelse, generell kløe
- hevelse av lepper og tunge
- vanskeligheter for å puste, hvesende pust, tetthet i brystet
- generell følelse av å være uvel
- svimmelhet og tap av bevissthet

Alvorlige symptomer, inkludert pustebesvær og (nesten) besvimelse, krever akuttbehandling. Alvorlige, plutselige, allergiske (anafylaktisk) reaksjoner er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

##### Inhibitordannelse

Hos barn som ikke tidligere har vært behandlet med faktor VIII-legemidler, er utvikling av inhibitorantistoffer (se avsnitt 2) svært vanlig (mer enn 1 av 10 pasienter). Hos pasienter som tidligere har vært behandlet med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er risikoen mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Dersom dette skjer, kan legemidlet du eller barnet ditt bruker slutte å virke som de skal, og du eller barnet ditt kan oppleve at blødningen vedvarer. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

##### Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- utvikling av inhibitorer hos pasienter som aldri har blitt behandlet med faktor VIII produkter tidligere
- hodepine
- hoste
- leddsmerter
- feber

##### Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- blødning
- utvikling av inhibitorer hos pasienter som har blitt behandlet med faktor VIII-produkter tidligere (hos cirka 1 av 100 personer)
- svimmelhet
- manglende appetitt, diaré, oppkast, magesmerter, kvalme
- elveblest, utslett, kløe
- muskelsmerter
- frysninger, reaksjon på kateterstedet
- enkelte blodprøver kan påvise en økning i antistoffer mot faktor VIII

##### Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon
- nummenhet, søvnighet, endret smak

- brystsmerte, raske hjerteslag, hjertebank
- lavt blodtrykk, rødhet og smerte i vener forbundet med en blodpropp, rødme
- kortpustethet
- overdreven svetting
- svakhet, reaksjon på injeksjonsstedet, inkludert smerte
- lett økning i hjerteenzymmer
- økte leverenzymmer, økt bilirubin

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer ReFacto AF**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og hetteglasset etter utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). For å unngå skade på den ferdigfylte sprøyten med væske, skal ikke pakningen fryses.

For din bekvemmelighet kan legemidlet tas ut fra slik lagring for en enkelt periode på maksimalt 3 måneder og lagres ved romtemperatur (ved høyst 25 °C). På slutten av denne oppbevaringsperioden i romtemperatur skal preparatet ikke lagres kjølig igjen, men brukes eller kastes. Notér på ytteremballasjen den datoen ReFacto AF tas ut av kjøleskapet og settes i romtemperatur (ved høyst 25 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den ferdige oppløsningen skal brukes innen 3 timer fra tilberedning.

Oppløsningen vil være klar til lett uklar og fargeløs. Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser at den er uklar eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av ReFacto AF**

- Virkestoffet er moroktokog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII). Hvert hetteglass med ReFacto AF inneholder 250, 500, 1000 eller 2000 IE moroktokog alfa.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, kalsiumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 og natriumklorid. Pakningen inneholder også en oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon] for tilberedning.
- Etter oppløsning med vedlagte oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon] inneholder hvert hetteglass henholdsvis 62,5, 125, 250 eller

500 IE (basert på styrken av moroktokog alfa, dvs. 250, 500, 1000 eller 2000 IE) moroktokog alfa per 1 ml ferdig tilberedt injeksjonsoppløsning.

### **Hvordan ReFacto AF ser ut og innholdet i pakningen**

ReFacto AF leveres som et pulver til injeksjon i et hetteglass av glass og en oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte.

Pakningen inneholder:

- ett hetteglass med moroktokog alfa 250, 500, 1000 eller 2000 IE pulver
- én ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 4 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske for injeksjon og ett stempel
- en steril hetteglassadapter til utblanding
- ett sterilt infusjonssett
- to spritservietter
- ett plaster
- én gaskompress

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirkere**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti  
filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**ReFacto AF 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
**ReFacto AF 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
**ReFacto AF 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
**ReFacto AF 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
**ReFacto AF 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**

moroktokog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ReFacto AF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ReFacto AF
3. Hvordan du bruker ReFacto AF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ReFacto AF
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva ReFacto AF er og hva det brukes mot**

ReFacto AF inneholder virkestoffet moroktokog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII. Faktor VIII er nødvendig for at blodet ditt skal koagulere og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt blødersykdom) er faktor VIII fraværende eller så virker det ikke som det skal.

ReFacto AF brukes for å behandle og forhindre (profylakse) blødning hos voksne og barn i alle aldre (inkludert nyfødte) med hemofili A.

### **2. Hva du må vite før du bruker ReFacto AF**

#### **Bruk ikke ReFacto AF**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor moroktokog alfa eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk mot hamsterproteiner.

Rådfør deg med legen din dersom du er usikker.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker ReFacto AF

- dersom du opplever allergiske reaksjoner. Noen av tegnene på allergiske reaksjoner er pustevansker, kortpustethet, hevelser, kløe, tetthet i brystet, hvesende pust og lavt blodtrykk.



Anafylaksi er en alvorlig allergisk reaksjon som gir vansker med å svelge og/eller puste, rødhet eller hevelse i ansikt og/eller hender. Stopp infusjonen omgående og kontakt lege eller oppsøk nødhjelp umiddelbart dersom noen av disse tegnene oppstår. Ved alvorlige allergiske reaksjoner skal alternativ behandling vurderes.

- utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ReFacto AF.
- hvis blødningen ikke stopper som forventet, kontakt lege eller oppsøk nødhjelp umiddelbart.

### **Andre legemidler og ReFacto AF**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

ReFacto AF har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **ReFacto AF inneholder natrium**

ReFacto AF inneholder 1,23 mmol (eller 29 mg) natrium per ferdigfylt sprøyte med oppløst pulver. Informer legen din hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du bruker ReFacto AF**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling med ReFacto AF skal startes av en lege som er erfaren i behandlingen av pasienter med hemofili A. Legen din vil fastsette den dosen med ReFacto AF du skal ta. Dose og behandlingsvarighet vil være avhengig av ditt individuelle behov for substitusjonsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF gis som injeksjon inn i venen og varer i flere minutter. Pasienter eller deres pårørende kan gi injeksjoner av ReFacto AF mot at de har fått tilstrekkelig opplæring.

Underveis i behandlingen kan legen komme til å endre dosen med ReFacto AF du skal ta. Rådfør deg med helsepersonell før en reise. Du må ta med deg nok av produktet med faktor VIII til forventet behandling på reise.

Det anbefales at du hver gang du bruker ReFacto AF noterer navnet på esken og batchnummeret på produktet. Du kan bruke en av avrivningsetikettene på den ferdigfylte sprøyten til å dokumentere batchnummeret i dagboken din eller til å rapportere bivirkninger.

### **Tilberedning og administrering**

Anvisningene nedenfor er veiledende for tilberedning og administrering av ReFacto AF levert i en ferdigfylt sprøyte. Følg legens anvisning for oppløsning og administrering.

ReFacto AF gis som intravenøs (i.v.) infusjon etter tilberedning. Den ferdigfylte sprøyten består av 2 kammerer, ett kammer inneholder ReFacto AF og det andre kammeret inneholder oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon]. I denne veiledningen kalles denne innretningen en ferdigfylt sprøyte.

Bruk kun den ferdigfylte sprøyten vedlagt i esken til oppløsning. Andre sterile engangssprøyter kan brukes til å sette injeksjonen.

ReFacto AF bør ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger.

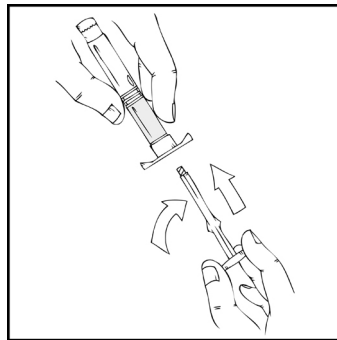
**Merk:** Hvis du behøver mer enn én ferdigfylt sprøyte med ReFacto AF per infusjon bør hver sprøyte tilberedes ifølge gitte instruksjoner. En separat luer-lås sprøyte på 10 cc eller større (ikke inkludert i dette settet) kan brukes til å trekke opp tilberedt innhold ifra hver av sprøytene (se **Ytterligere instruksjoner**)

### Forberedelser

1. Vask alltid hendene før du utfører de følgende tilberednings- og administreringsprosedyrer.
2. Aseptisk teknikk (dvs. rent og bakteriefritt) bør benyttes under tilberedningen.
3. Alt utstyr som brukes til tilberedning og administrering av dette legemidlet bør brukes snarest mulig etter at de sterile pakningene er brutt for å redusere unødvendig eksponering for luft.

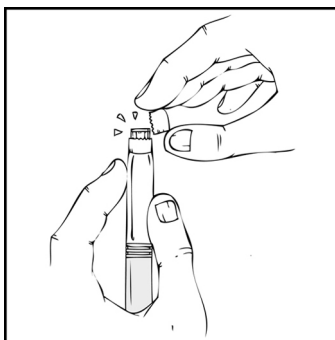
### Tilberedning

1. La den ferdigfylte sprøyten oppnå romtemperatur.
2. Ta ut innholdet fra settet med ReFacto AF ferdigfylt sprøyte og legg det på et rent underlag og sørg for at du har alt utstyret du trenger.
3. Ta fatt i stempelstaven som vist på tegningen. Skru stempelstaven fast i åpningen på fingerfestet på ReFacto AF sprøyten ved å skyve og skru bestemt med urviseren inntil du merker motstand (omtrent 2 omdreininger).



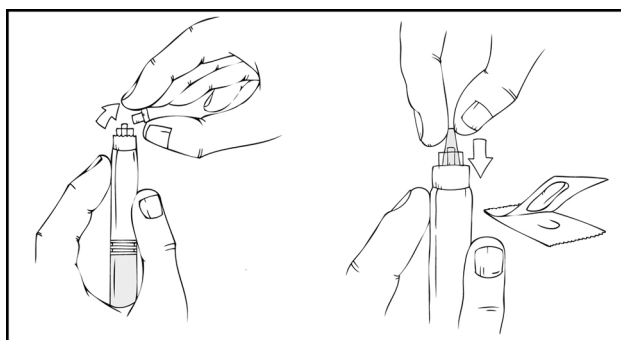
For å forhindre mulig lekkasje er det viktig å holde ReFacto AF sprøyten loddrett (med det hvite pulveret over den klare væsken) under tilberedningsprosessen.

4. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten loddrett skal du brette av den hvite forseglingen ved å bøye denne fra høyre mot venstre (lirke forsiktig fra side til side) for å bryte perforasjonen på den, og få frem den grå gummihetten på ReFacto AF sprøyten.



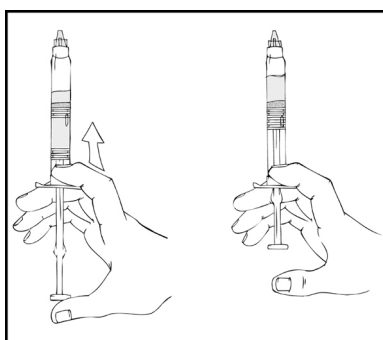
5. Ta ut den blå ventilerte beskyttelseshetten fra pakningen.

Mens du ennå holder ReFacto ferdigfylt sprøyte loddrett skal du fjerne den grå gummihetten og erstatte den med den blå ventilerte beskyttelseshetten. Denne ventilerte beskyttelseshetten har små hull som slipper ut luft for å forhindre at trykket stiger. Unngå å berøre den åpne enden av sprøyten eller den blå ventilerte beskyttelseshetten.

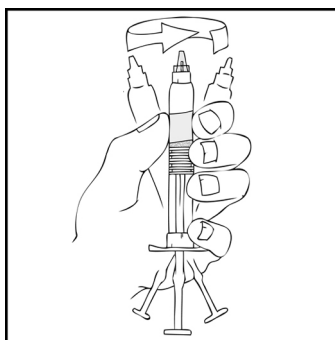


6. Skyv stempelet **forsiktig og sakte** inn til de to stemplene i den ferdigfylte sprøyten møtes og all oppløsningsvæske presses inn i det øverste kammeret som består av ReFacto AF-pulveret.

**Merk:** For å forhindre at det lekker ut oppløsningsvæske fra sprøytespissen skal du presse stempelet forsiktig inn uten overdreven kraft.

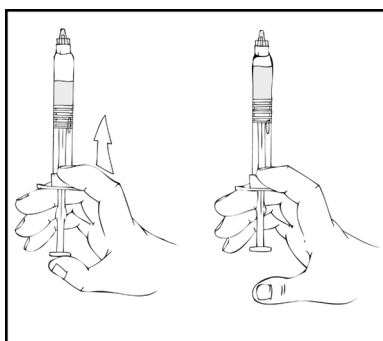


7. Mens du holder ReFacto AF ferdigfylt sprøyte loddrett skal du **forsiktig** rotere flere ganger til pulveret har løst seg opp.



Se på den ferdige oppløsningen for å kontrollere at det ikke er uopløste partikler eller misfarging. Oppløsningen skal være klar eller lett uklar og fargeløs. Kasser den ferdigfylte sprøyten hvis det er synlige partikler eller misfarging.

8. Fortsett å holde ReFacto AF sprøyten loddrett og skyv stempelet sakte inn til det meste av, men ikke all luften er ute av (det øverste) kammeret.



ReFacto AF bør settes innen 3 timer etter tilberedning eller fjerning av den grå gummihetten fra den ferdigfylte sprøyten.

Dersom du ikke skal bruke ReFacto AF umiddelbart, skal du oppbevare sprøyten i loddrett stilling med den blå beskyttelseshetten på inntil du er klar til å sette injeksjonen. Den tilberedte oppløsningen kan oppbevares i romtemperatur i opp til 3 timer. Hvis du ikke har brukt den i løpet av 3 timer, skal du kaste den.

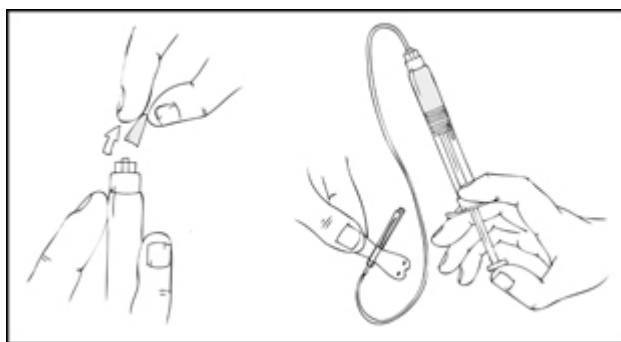
### **Administrering (intravenøs infusjon)**

Lege eller annet helsepersonell vil lære deg hvordan du skal sette ReFacto AF. Når du først har lært å sette infusjonen selv, kan du følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget.

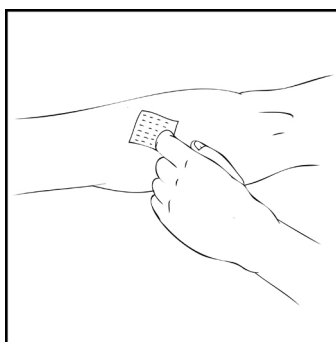
ReFacto AF administreres ved intravenøs (i.v.) infusjon etter at pulveret er løst opp i oppløsningsvæsken (natriumklorid 0,9 %). Når ReFacto AF er ferdig tilberedt skal oppløsningen inspiseres for partikler og misfarging før administrering.

ReFacto AF bør administreres ved å bruke infusjonssettet som følger med i pakningen, med mindre legen eller helsepersonell tilråder noe annet.

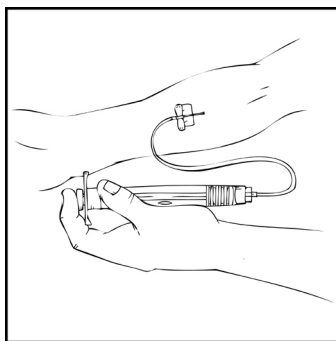
1. Fjern den blå ventilerte beskyttelseshetten og fest det medfølgende intravenøse infusjonssettet godt fast på ReFacto AF ferdigfylt sprøyte.



2. Sett på en staseslange og klargjør injeksjonsstedet ved å vaske huden godt med en spritserviett fra settet.



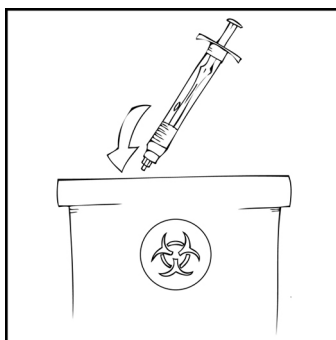
3. Fjern hetten fra sprøytespissen og før ”butterfly”-nålen på infusjonssettets slange inn i en vene slik legen har lært deg. Fjern staseslangen. Det ferdig tilberedte ReFacto AF-produktet skal injiseres intravenøst over flere minutter. Legen din kan endre den anbefalte infusjonshastigheten for å gjøre infusjonen mer behagelig. Diskuter den intravenøse injeksjonsprosedyren med legen eller annet helsepersonell. Ikke forsøk selvinfusjon uten egnet opplæring.



**Tilberedt ReFacto AF må ikke administreres i samme slange eller beholder med andre legemidler.**

4. Etter infusjon av ReFacto AF skal du fjerne infusjonssettet og kaste det. Mengden av legemiddel som er igjen i infusjonssettet vil ikke påvirke behandlingen din

**Merk:** All ubrukt oppløsning, den tomme ferdigfylte sprøyten og brukt medisinsk utstyr skal kastes i en egnet beholder for medisinsk avfall, da slikt materiale kan skade andre hvis det ikke kastes forsvarlig.



Det anbefales at du noterer lotnummeret fra etiketten på ReFacto AF ferdigfylt sprøyte hver gang du tar ReFacto AF. Du kan bruke avrivningsetikettene på ReFacto ferdigfylt sprøyte for å arkivere batchnummeret.

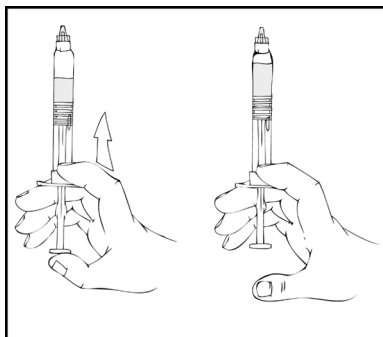
### Ytterligere instruksjoner:

### Tilberedning av flere ReFacto AF ferdigfylte sprøyter til en luer-lås sprøyte på 10 cc eller større (luer-lås sprøyte på 10 cc eller større medfølger ikke)

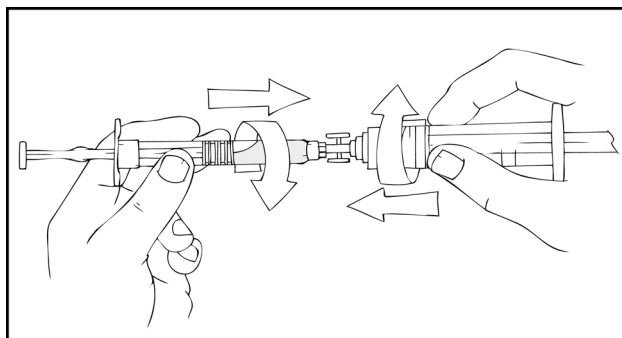
Instruksjonene nedenfor gjelder for bruk av flere sett med ReFacto AF ferdigfylte sprøyter med en luer-lås sprøyte som er 10 cc eller større.

1. Tilbered alle ReFacto AF ferdigfylte sprøyter ifølge instruksjonene som er gitt ovenfor i veiledning for tilberedning (se Tilberedning og administrering)

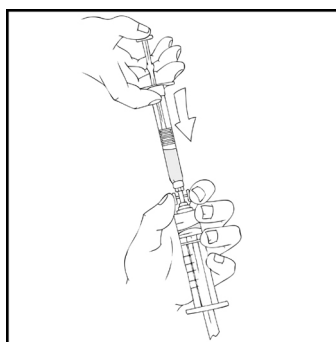
Hold ReFacto AF ferdigfylt sprøyte loddrett og skyv stempelet sakte inn til det meste av, men ikke all luften er ute av kammeret med legemiddel.



2. Ta ut luer-lås sprøyteforbindelsen fra pakningen (luer-til-luerforbindelse medfølger ikke)
3. Koble til en luer-lås sprøyte på 10 cc eller større til den ene åpningen (porten) i sprøyteforbindelsen og ReFacto AF ferdigfylt sprøyte til den gjenstående åpne porten i motsatt ende.

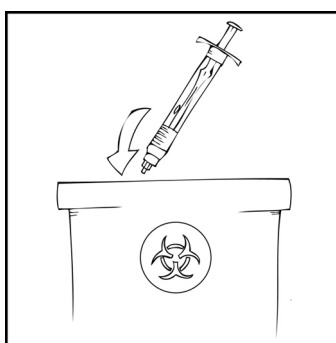


4. Mens du holder ReFacto AF ferdigfylt sprøyte øverst skal du sakte trykke stempelet inn til innholdet er tømt inn i den 10 cc eller større luer-lås sprøyten.



5. Fjern den tomme ReFacto AF ferdigfylte sprøyte og gjenta trinn 3 og 4 for flere tilberedte sprøyter.
6. Ta bort luer-til-luer sprøyteforbindelsen fra luer-lås sprøyten som er 10 cc eller større og fest infusjonssettet som beskrevet overfor i retningslinjene for administrering av den ferdigfylte sprøyten [se Administrering (intravenøs infusjon)].

**Merk:** All ubrukt oppløsning, den tomme ferdigfylte sprøyten og brukt medisinsk utstyr skal kastes i en egnet beholder for medisinsk avfall, da slikt materiale kan skade andre hvis det ikke kastes forsvarlig.



#### **Dersom du tar for mye av ReFacto AF**

Sjekke med lege eller apotek.

#### **Dersom du avbryter behandling med ReFacto AF**

Behandlingen med ReFacto AF skal ikke avbrytes uten konsultasjon hos legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Allergiske reaksjoner**

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaksi) skulle oppstå, **må infusjonen stoppes umiddelbart**. Du må **ta kontakt med legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest hevelse, generell kløe
- hevelse av lepper og tunge
- vanskeligheter for å puste, hvesende, tetthet i brystet
- generell følelse av å være uvel
- svimmelhet og tap av bevissthet

Alvorlige symptomer, inkludert pustebesvær og (nesten) besvimelse, krever akuttbehandling. Alvorlige, plutselige, allergiske (anafylaktisk) reaksjoner er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

### **Inhibitordannelse**

Hos barn som ikke tidligere har vært behandlet med faktor VIII-legemidler, er utvikling av inhibitorantistoffer (se avsnitt 2) svært vanlig (mer enn 1 av 10 pasienter). Hos pasienter som tidligere har vært behandlet med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er risikoen mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Dersom dette skjer, kan legemidlet du eller barnet ditt bruker slutte å virke som de skal, og du eller barnet ditt kan oppleve at blødningen vedvarer. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- utvikling av inhibitorer hos pasienter som aldri har blitt behandlet med faktor VIII produkter tidligere
- hodepine
- hoste
- leddsmerter
- feber

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- blødning
- utvikling av inhibitorer hos pasienter som har blitt behandlet med faktor VIII-produkter tidligere (hos cirka 1 av 100 personer)
- svimmelhet
- manglende appetitt, diaré, oppkast, magesmerter, kvalme
- elveblest, utslett, kløe
- muskelsmerter
- frysninger, reaksjon på kateterstedet
- enkelte blodprøver kan påvise en økning i antistoffer mot faktor VIII

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon
- nummenhet, søvnighet, endret smak
- brystsmerte, raske hjerteslag, hjertebank
- lavt blodtrykk, rødhet og smerte i vener forbundet med en blodpropp, rødme
- kortpustethet
- overdreven svetting
- svakhet, reaksjon på injeksjonsstedet, inkludert smerte
- lett økning i hjerteenzymer
- økte leverenzymer, økt bilirubin

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)



meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet

## 5. Hvordan du oppbevarer ReFacto AF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og den ferdigfylte sprøyten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). For å unngå skade på den ferdigfylte sprøyten, skal ikke pakningen fryses.

For din bekvemmelighet kan legemidlet tas ut fra slik lagring for en enkelt periode på maksimalt 3 måneder og lagres ved romtemperatur (ved høyst 25 °C). På slutten av denne oppbevaringsperioden i romtemperatur skal preparatet ikke lagres kjølig igjen, men brukes eller kastes. Notér på ytteremballasjen den datoen ReFacto AF ferdigfylt sprøyte tas ut av kjøleskapet og settes i romtemperatur (ved høyst 25 °C).

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den ferdige oppløsningen skal brukes innen 3 timer fra tilberedning eller etter fjerning av den grå gummihetten.

Oppløsningen vil være klar til lett uklar og fargeløs. Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser at den er grumsete eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av ReFacto AF

- Virkestoffet er moroktokog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII). Hver ferdigfylte sprøyte med ReFacto AF inneholder 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE moroktokog alfa. En oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning] er inkludert i ReFacto AF ferdigfylt sprøyte for tilberedning av moroktokog alfa.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, kalsiumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 og natriumklorid.
- Etter oppløsning med vedlagte oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon] inneholder den ferdig tilberedte oppløsningen for injeksjon henholdsvis 62,5, 125, 250, 500 eller 750 IE (basert på styrken av moroktokog alfa, dvs. 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE).

### Hvordan ReFacto AF ser ut og innholdet i pakningen

ReFacto AF leveres som et pulver og væske oppløsningsvæske til injeksjon i en ferdigfylt sprøyte som inneholder ReFacto AF pulver i øverste kammer og oppløsningsvæske [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon] i nederste kammer.

Pakningen inneholder:

- 1 ferdigfylt sprøyte med moroktokog alfa 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE pulver og oppløsningsvæske, 4 ml sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsningsvæske til injeksjon
- 1 stempelstav
- 1 blå ventilert beskyttelseshette
- 1 sterilt infusjonssett
- 2 spritservietter
- 1 plaster
- 1 gaskompress

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België /Belgique / Belgien**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká Republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ

A.E.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 ΕΛΛΑΣΑ.Ε.

(CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvija

Tel: +371 670 35 775

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade

Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske 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 Innovation AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.