

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 250 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 62,5 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 125 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 1000 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 250 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalkogusena 2000 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 500 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Üks süstel sisaldab nominaalkogusena 250 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 62,5 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Üks süstel sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 125 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Üks süstel sisaldab nominaalkogusena 1000 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 250 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Üks süstel sisaldab nominaalkogusena 2000 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 500 RÜ alfamoroktokogi.

ReFacto AF 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Üks süstel sisaldab nominaalkogusena 3000 RÜ* alfamoroktokogi**.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 750 RÜ alfamoroktokogi.

* Preparaadi toimetugevuse (rahvusvahelistes ühikutes) määratlemiseks kasutatakse Euroopa farmakopöa kromogeensusemeetodit. ReFacto AF'i spetsiifiline aktiivsus on 7600...13 800 RÜ/mg valgu kohta.

** Inimese VIII hüübimisfaktorit valmistatakse rekombinant-DNA-tehnikaga hiina hamstri munasarjarakkudes. Alfamoroktokog on 1438 aminohappes koosnev glükoproteiin, mille järjestus on

sarnane VIII hüübimisfaktori 90 + 80 kDa-se vormi (s.o deleteerunud B-domeeniga vormi) järjestusega, samuti evib molekul translatatsioonijärgseid modifikatsioone, mis on sarnased plasmas tsirkuleeriva molekuli modifikatsioonidele.

ReFacto valmistamise protsessi muudeti, jättes välja rakukultuuri protsessi, puhastamise ja lõpliku koostise saavutamise käigus võimalikud eksogeensed inim- või loomse päritoluga valgud ja andes ravimile uue nime ReFacto AF.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Pärast lahustamist 1,27 mmol (29 mg) naatriumi viaali või süstli kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge või valkjas kook/pulber.

Selge värvitu lahusti.

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Süstelahuse pulber ja lahusti süstlis.

Valge või valkjas kook/pulber süstli ülemises kambris.

Selge värvitu lahusti süstli alumises kambris.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksude ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel.

ReFacto AF sobib kasutamiseks täiskasvanutel ja igas vanuses lastel, sealhulgas vastsündinutel.

ReFacto AF ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada hemofiilia A ravi alal kogenud arsti kontrolli all.

Ravi jälgimine

Ravi ajal on soovitatav regulaarselt määrata VIII hüübimisfaktori sisaldus, et selle põhjal korrigeerida manustatavaid annuseid ja korduvate infusioonide puhul ka annustamisintervalle. Patsiendid võivad VIII hüübimisfaktori manustamisele reageerida erinevalt, andes nii poolväärtusaja kui hüübivuse taastumise osas erinevaid tulemusi. Ala- ja ülekaalulistel patsientidel võib vajalikuks osutuda kehakaalupõhine annuse kohandamine. Eriti ulatuslike operatsioonide korral tuleb asendusravi täpselt jälgida hinnates verehüübivuse näitajaid (VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas).

Kui ravi ajal ReFacto AF'iga jälgitakse patsiendi VIII hüübimisfaktori sisaldust, on soovitatav kasutada kromogeensustesti. Kui VIII hüübimisfaktori kindlakstegemiseks patsientide veres kasutatakse *in vitro* tromboplastiini aja (aPTT) põhist üheastmelist koagulatsioonitesti, võib plasma VIII hüübimisfaktori tulemusi oluliselt mõjutada nii aPTT-reaktiiv kui ka testis kasutatav võrdlusstandard. Samuti võib aPTT-põhise üheastmelise koagulatsioonitestiga ja kromogeensustestiga

saadud tulemustes olla suuri lahknevusi. Üheastmelise koagulatsioonitesti puhul saadakse tavaliselt 20...50% võrra madalamad tulemused kui kromogeensustesti kasutamisel. Selle lahknevuse korrigeerimiseks võib kasutada ReFacto AF'i laboratoorset standardit (vt lõik 5.2). See on eriti oluline labori ja/või kasutatavate reaktiivide vahetamisel.

Annustamine

Ravimi annus ja asendusravi kestus olenevad VIII hüübimisfaktori defitsiidi sügavusest, verejooksu lokaliseerimisest ja raskusastmest ning patsiendi kliinilisest seisundist. Manustatavad annused kohandatakse vastavalt konkreetsele patsiendil saavutatud ravitoimele. Neutraliseerivate antikehade olemasolul võib olla vajalik tavalisest suuremate annuste või teistsuguse, sobivama ravi rakendamine.

VIII hüübimisfaktori annused on toodud rahvusvahelistes toimeühikutes (RÜ), vastavalt MTO poolt määratud VIII hüübefaktori preparaate standardile. VIII faktori aktiivsust vereplasmas väljendatakse protsentides (võrreldes inimese vereplasma normiväärtusega) või RÜ-des (võrreldes VIII faktori plasmaaktiivsuse rahvusvahelise standardiga). Üks VIII hüübimisfaktori RÜ on võrdväärne VIII hüübimisfaktori kogusega 1 ml-s normaalses inimese vereplasmas.

Ühel teisel väljaspool Euroopat kasutamiseks heaks kiidetud alfa₂-makroglobuliin sisaldaval ravimil on määratud erinev tootmistõhusus, mis on kalibreeritud MTO rahvusvahelise standardi põhjal, kasutades üheastmelist koagulatsioonitesti; selle ravimi kaubanduslik nimetus on XYNTHA. Erinevuste tõttu XYNTHA ja ReFacto AF'i tõhususe määramiseks kasutatavates meetodites vastab 1 RÜ XYNTHA-t (kalibreeritud üheastmelise testiga) ligikaudu 1,38 RÜ ReFacto AF'ile (kalibreeritud kromogeensustestiga). Kui tavaliselt XYNTHA-ga ravitud patsiendile määratakse ReFacto AF'i, peab raviarst kaaluma annustamissoovituste kohandamist VIII faktori taastumise väärtuste põhjal.

A-hemofiiliaga patsientidel on olenevalt neil kasutatavast raviskeemist soovitatav võtta reisile kaasa piisavalt VIII hüübimisfaktori preparaati. Enne reisile minekut on patsiendil soovitatav arstiga konsulteerida.

Vajaduspõhine ravi

Vajaliku VIII hüübimisfaktori annuse arvestamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 RÜ VIII faktori manustamine 1 kg kehakaalu kohta suurendab plasma VIII faktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvestatakse välja vastavalt alltoodud valemile:

Vajalikud ühikud (RÜ) = kehakaal (kg) x VIII faktori aktiivsuse soovitud tõus (% või RÜ/dl) x 0,5 (RÜ/kg iga RÜ/dl kohta), kus 0,5 RÜ/kg iga RÜ/dl kohta on pärast VIII faktori infusiooni tavaliselt täheldatava paranemise pöördväärtus.

Manustatavat kogust ja manustamisintervalli tuleb alati kohandada vastavalt kliinilisele toimele igal individuaalsel patsiendil.

Alljärgnevate verejooksuepisoodide korral ei tohi VIII faktori tasemel lasta vastava perioodi vältel langeda allapoole ettenähtud plasmataset (% normist või RÜ/dl). Järgnevat tabelit saab kasutada üldise annustamisjuhiseks verejooksuepisoodide ja operatsioonide korral.

Verejooksu raskus / Operatsiooni liik	Vajalik VIII faktori tase (% või RÜ/dl)	Annustamise sagedus (tundides) / Ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Värske hemartroos, väike verevalandus lihases või verejooks suuõõnes	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Manustada vähemalt 1 päeva jooksul, niikaua, kui valu järgi hinnatuna on verejooksuepisood möödunud või kui on saavutatud paranemine.
Ulatuslikum hemartroos, verevalandus lihases või hematoom	30...60	Infusiooni korrata iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või seni, kuni valu ja akuutne funktsioonihäire on möödunud.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel seni, kuni oht on möödunud.
Operatsioon		
Väike operatsioon, sh hamba ekstraktsioon	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt ühe päeva vältel seni, kuni saabub paranemine.
Ulatuslik operatsioon	80...100 (nii pre- kui postoperatiivne)	Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel seni, kuni saavutatakse adekvaatne haavaparanemine. Seejärel jätkatakse ravi VIII hüübimisfaktori taseme hoidmiseks vahemikus 30...60% (RÜ/dl) veel 7 päeva.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse VIII hüübimisfaktorit pikaajaliseks profülaktikaks, tavaliselt annuses 20...40 RÜ/kg kehakaalu kohta ja intervalliga 2...3 päeva. Mõnedel juhtudel, eeskätt noorematel patsientidel, võib olla vajalik ravimi kasutamine lühemate annuseintervallide järel või suuremas annuses.

Lapsed

Nooremate laste (alla 6-aastased) ravimisel ReFacto AF'iga tuleb ette näha vajadust kasutada neil suuremat annust kui täiskasvanutel ja vanematel lastel (vt lõik 5.2).

Eakad

Kliinilised uuringud ei hõlmanud 65-aasta vanuseid ja vanemaid isikuid. Üldjuhul tuleb eaka patsiendi annus määrata individuaalselt.

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamist neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Manustamisviis

Intravenoosne.

ReFacto AF'i manustatakse intravenoosse infusioonina mitme minuti jooksul. Süstelahuse valmistamiseks lahustatakse lüofiliseeritud pulber kaasasoleva naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Sobiva manustamiskiiruse valimisel lähtutakse patsiendi enesetundest. Mitte-tervishoiutöötajatele on soovitatav anda ravimi manustamiseks vajalik väljaõpe.

Juhiseid lahustamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hamstri valgu suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Patsient võib kleepida ühe viaalil või süstlil oleva äratõmmatava kleebise oma päevikusse partii numbri registreerimiseks või võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks.

Ülitundlikkus

ReFacto AF'i kasutamisel on täheldatud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Ravim sisaldab hamstri valkude jääke. Ülitundlikkuse sümptomite tekkimisel tuleb patsientidele soovitada katkestada kohe ravimi kasutamine ja võtta ühendust oma arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, milleks on muu hulgas lööve, generaliseerunud nõgestõbi, pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb kasutada tavapärasest šokiravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 50 päeva jooksul, aga püsib kogu elu, kuigi risk esineb aeg-ajalt.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Teatud ravimi ebapiisavast toimest

ReFacto kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil on olnud teateid ravimi ebapiisavast toimest, peamiselt ravimit profülaktilistel eesmärkidel saanud patsientidel. ReFacto ebapiisavat ravitoimet on kirjeldatud veritsemisena ravitavatesse liigestesse, veritsemisena uutesse liigestesse või patsiendil uue veritsemise algamise subjektiivse tundena. ReFacto AF'iga ravi määramisel on piisava ravitoime saavutamiseks väga oluline tiitrida annus igal patsiendil individuaalselt ja jälgida patsiendil faktori taset (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed sündmused

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib asendusravi VIII hüübimisfaktoriga suurendada kardiovaskulaarset riski.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri vajaduse korral tuleb võtta arvesse tsentraalveeni kateetriga seotud tüsistuste, sealhulgas paiksete infektsioonide, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise riski (vt lõik 4.8).

Naatriumisaldus

Pärast lahustamist sisaldab ravim 1,27 mmol (29 mg) naatriumi viaali või süstli kohta, mis on võrdne 1,5%ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sõltuvalt patsiendi kehakaalust ja ReFacto AF'i annustamisest, võivad patsiendid saada mitu viaali või eeltäidetud süstlit. Seda tuleb eriti arvestada ravimi manustamisel madala soolasisaldusega dieedil olevatele patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rekombinantse VIII hüübimisfaktori preparaatidel ei ole koostoimeid teiste ravimitega esinenud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VIII hüübimisfaktoriga ei ole reproduktiivsusuuringuid katseloomadel läbi viidud, seetõttu puuduvad andmed fertiilsuse kohta. Arvestades hemofiilia A harva esinemist naissoost isikutel, puudub ka ravimi kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tuleb VIII hüübimisfaktorit raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult selge näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ReFacto AF'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ReFacto AF'i kasutamisel on harva täheldatud ülitundlikkust või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, kõrvetus- ja kipitustunne infusioonikohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pitsitustunne rinnus, surisemine, oksendamine, vilistav hingamine), mis võivad areneda mõnel juhul edasi raskeks anafülaksiaks, sealhulgas šokiks (vt lõik 4.4).

ReFacto AF võib sisaldada hamstri valgujääke. Väga harva on täheldatud antikehade tekkimist hamstri valkudele, kuid sellel ei olnud kliinilisi tüsistusi. Ühes ReFacto uuringus suurenes 20-l varem ravitud patsiendil 113-st (18%) hiina hamstri munarakkude vastaste antikehade tiiter ilma nähtava kliinilise mõjuta.

Ahemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sh ReFacto AF'iga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest võib üldseisund anda ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on toodud andmed MedDRA organsüsteemide klasside (organsüsteemi klassifikatsioon ja eelisterminid) järgi. Esinemissageduste hindamisel lähtutakse järgmistest klassifikatsioonidest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Tabelis on esitatud ReFacto või ReFacto AF'i kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed. Esinemissagedused põhinevad põhjuslikel, ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimetel kliinilistes uuringutes osalenute (N = 765) koondandmetel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine – varem ravimata patsiendid*		VIII hüübimisfaktori inhibeerimine – varem ravitud patsiendid* ⁺
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Perifeerne neuropaatia; unisus; düsgeusia
Südame häired			Stenokardia; tahhükardia; südamepekslemine
Vaskulaarsed häired		Veritsemine, hematoom	Hüpotensioon; tromboflebiit; nahaõhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha		Düspnoe
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus; oksendamine; kõhuvalu; iiveldus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nõgestõbi; lööve; kihelus	Hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekсия	Külmavärinad, kateetrikohaga seotud reaktsioon	Asteenia; reaktsioon süstekohal; valu süstekohal; põletik süstekohal
Uuringud		Positiivne antikehade test; positiivne VIII hüübimisfaktori antikehade test	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine;alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine; vere bilirubiinisalduse tõus; vere kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus

* Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske Ahemofiiliaga patsiente.

Lapsed

ReFacto AF'iga ravimisega seotud võimalike nähtudena on teatatud ühest tsüsti juhtumist 11-aastaselt patsiendil ja ühest segasusena kirjeldatud nähust 13-aastaselt patsiendil.

ReFacto AF'i ohutust hinnati uuringutes, kuhu kaasati nii varem ravitud täiskasvanuid kui ka varem ravitud lapsi ja noorukeid (n=18, vanuses 12...16 aastat ühes uuringus ja n=49, vanuses 7...16 aastat toetavas uuringus), kus 7...16-aastastel lastel esines kõrvaltoimeid sagedamini kui täiskasvanutel. Täiendavaid ohutusandmeid laste kohta on kogutud uuringutest, mis viidi läbi varem ravitud patsientidega (n=18, vanuses < 6 aastat ja n=19, vanuses 6 kuni < 12 aastat) ja varem ravimata patsientidega (n=23, vanuses < 6 aastat), ning tulemused annavad tõendeid sarnasusest täiskasvanud patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomitest ei ole rekombinantsete VIII hüübimisfaktori preparaatide puhul teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, vere VIII hüübimisfaktor; ATC-kood: B02BD02.

ReFacto AF sisaldab rekombinantset VIII hüübimisfaktorit (alfamoroktokogi), mille B-domeen on deleteerunud. See on glükoproteiin, mille molekulmass on ligikaudu 170 000 Da ning mis koosneb 1438 aminohappest. ReFacto AF'i funktsionaalsed omadused on samaväärsed endogeense VIII hüübimisfaktori omadustega. A-hemofiiliahaigetel on VIII hüübimisfaktori aktiivsus märkimisväärselt langenud ning seetõttu on neil vajalik asendusravi.

Pärast infundeerimist seondub VIII hüübimisfaktor patsiendi tsirkulatsioonis leiduva von Willebrandi faktoriga.

Aktiveeritud VIII hüübimisfaktor toimib kui aktiveeritud IX hüübimisfaktori kofaktor, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor omakorda konverteerib protrombiini trombiiniks. Trombiin konverteerib seejärel fibrinogeeni fibriiniks, mille baasil formeerub verehüüve. Hemofiilia A on X-liiteline pärilik verehüübesüsteemi haigus, mille põhjuseks on hüübifaktor VIII:C madal tase ning mille tagajärjeks on profuusete verejooksude teke liigestes, lihastes või siseorganites, mis võivad tekkida spontaanselt, aga ka traumade või operatsioonide tagajärjel. Asendusravi tulemusel VIII hüübimisfaktori plasmataase suureneb; selle tulemusena korrigeeritakse ajutiselt faktori defitsiiti ja kaob kalduvus verejooksude tekkeks.

Kliiniline efektiivsus

Alljärgnev tabel annab ülevaate lastega vanuses < 12 aastat läbi viidud ReFacto AF'i uuringutes varem ravitud ja varem ravimata patsientidelt kogutud andmetest.

Ravimi kasutamise ja efektiivsuse tulemused lastel

	Varem ravitud patsiendid vanuses < 6 aastat	Varem ravitud patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat	Varem ravimata patsiendid vanuses < 6 aastat
Kaalupõhine annus (RÜ/kg) profülaktilise infusiooni ^a mediaani kohta (miinimum, maksimum)	N=14 36 RÜ/kg (28, 51)	N=13 32 RÜ/kg (21, 49)	N=22 46 RÜ/kg (17, 161)
Kõikide uuritavate ^b aastase veritsusmäära mediaan (miinimum, maksimum)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Ravi algul ^c teadaolevalt vajaduspõhisele raviskeemile määratud uuritavate aastase veritsusmäära mediaan (miinimum, maksimum)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Ravi algul ^c teadaolevalt profülaktilisele raviskeemile määratud uuritavate aastase veritsusmäära mediaan (miinimum, maksimum)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Kaalupõhine annus (RÜ/kg) veritsusepisoodi kohta veritsuse raviks mediaan (miinimum, maksimum)	N=13 35 RÜ/kg (28, 86)	N=14 33 RÜ/kg (17, 229)	N=21 55 RÜ/kg (11, 221)
≤ 2 infusiooniga edukalt ravitud veritsuste %	98,7%	98,8%	96,7%

^a Uuringu kestel määratava ReFacto AF'i annuse ja manustamissageduse osas langetas uurija otsuse oma äranägemisel, lähtudes kohalikust ravistandardist.

^b Varem ravimata patsientide uuringus ei olnud nõutav uuritavate regulaarne ja pidev profülaktiline ravi; sellegipoolest sai enamik uuritavatest regulaarselt profülaktilisi infusioone; erandiks oli üks uuritav, kes sai üksnes vajaduspõhist ravi. Mitmed uuritavad said alguses vajaduspõhiseid infusioone, kuid neile määrati uuringus osalemise ajal profülaktiline raviskeem, ning mõned said vaid episoodilisi profülaktilisi infusioone.

^c Varem ravitud patsientide uuringus osalenud uuritavate puhul registreeriti ravi algul VIII hüübimisfaktori raviviis (profülaktika või vajaduspõhine ravi) ning sama raviviisiga jätkamine ei olnud nõutav uuringus osalemiseks. Uuringu kestel määratava ReFacto AF'i annuse ja manustamissageduse osas langetas uurija otsuse oma äranägemisel, lähtudes kohalikust ravistandardist.

Tähelepanu! Erinevate hüübimisfaktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute aastast veritsusmäära ei saa omavahel võrrelda.

Immuuntaluvuse induktioon

A-hemofiiliaga patsientidel, kellel on tekkinud hüübimisfaktor VIII inhibiitorid, on kogutud andmeid immuuntaluvuse induktiooni (ITI) kohta. ReFacto varem ravimata patsientide keskse uuringu osana analüüsiti 25 patsiendi (15 kõrges tiitris, 10 madalas tiitris) ITI andmeid. Nimetatud 25 patsiendist 20-l täheldati inhibiitori tiitrite vähenemist < 0,6 BÜ/ml, neist omakorda 11 patsiendil 15-st oli esialgu tegemist kõrgete tiitritega (≥ 5 BÜ/ml) ja 9 patsiendil 10-st madalate tiitritega. 6-st patsiendist, kellel tekkisid inhibiitorid madalates tiitrites, kuid kes ei saanud ITI-t, oli 5-l patsiendil tiitrite vähenemine sarnane. Pikaajalised tulemused ei ole kättesaadavad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgmises tabelis on esitatud ReFacto farmakokineetilised omadused 18 varem ravitud patsiendiga läbi viidud ReFacto ja plasmast valmistatud VIII faktori kontsentradi ristuvuuringu tulemuste põhjal, kasutades kromogeensustesti (vt lõik 4.2).

ReFacto hinnangulised farmakokineetilised parameetrid varem ravitud A-hemofiiliaga patsientidel			
Farmakokineetiline parameeter	Keskmine	Standardhälve	Mediaan
AUC _t (RÜ·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Taastumine (FVIII: CRÜ/dl tõus manustatud VIII faktori RÜ/kg kohta)	2,4	0,38	2,5

Lühendid: AUC_t = plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala, kui aeg on nullist viimase mõõdetud kontsentratsioonini; t_{1/2} = poolväärtusaeg; CL = kliirens; FVIII:C = VIII hüübimisfaktori aktiivsus; MRT = keskmine residentsusaeg

Uuringus, milles mõõdeti ReFacto AF'i ja ReFacto efektiivsust ja VIII faktori aktiivsust patsiendi plasmas kromogeensustesti abil, tõestati ReFacto AF'i bioekvivalentsust ReFactoga. ReFacto AF'i ja ReFacto puhul olid taastumise, AUC_t ja AUC_∞ (plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala, kui aeg on nullist lõpmatuseni) vähimruutude geomeetriliste keskmiste suhtarvud vastavalt 100,6%, 99,5% ja 98,1%. ReFacto AF'i ja ReFacto geomeetriliste keskmiste suhtarvude vastavad 90%-lised usaldusvahemikud jäid bioekvivalentsuse vahemikku 80...125%, mis näitas ReFacto AF'i bioekvivalentsust ReFactoga.

Farmakokineetilises ristuvuuringus määrati 25 varem ravitud patsiendil (≥12 aastat) kindlaks ReFacto AF'i farmakokineetilised parameetrid ravi algul ja pärast ReFacto AF'i korduvat manustamist kuue kuu jooksul. Taastumise, AUC_t ja AUC_∞ vähimruutude geomeetriliste keskmiste suhtarvud olid 6 kuu pärast, võrreldes ravi algusega vastavalt 107%, 100% ja 104%. Eelnimetatud farmakokineetiliste parameetrite 6 kuu järel ja ravi algul mõõdetud geomeetriliste keskmiste suhtarvude vastavad 90%-lised usaldusvahemikud jäid ekvivalentsuse vahemikku 80...125%. See näitab ajast sõltuvate muutuste puudumist ReFacto AF'i farmakokineetilistes omadustes.

Samas uuringus, milles määrati ReFacto AF'i ja täispikkuses rekombinantse VIII faktori (FLrFVIII) võrdlusravimi efektiivsust ja mõõdeti VIII faktori aktiivsust patsientide plasmaproovides keskses laboratooriumis sama üheastmelise koagulatsioonitesti abil, tõestati ReFacto AF'i farmakokineetilist ekvivalentsust täispikkuses rekombinantse VIII faktoriga 30 varem ravitud (≥12 aastat) patsiendil, kasutades standardset bioekvivalentsuse määramise meetodit.

ReFacto farmakokineetikaparametreid hinnati kromogeensusteetodi abil varem ravimata patsientidel. Neil patsientidel (n = 59; mediaanne vanus 10 ± 8,3 kuud) oli keskmine taastumine 0-nädalal 1,5 ± 0,6 RÜ/dl RÜ/kg kohta (vahemik 0,2...2,8 RÜ/dl RÜ/kg kohta), mis oli vähem, kui saavutati ReFacto kasutamisel varem ravitud patsientidega: 0-nädalal keskmine taastumine 2,4 ± 0,4 RÜ/dl RÜ/kg kohta (vahemik 1,1...3,8 RÜ/dl RÜ/kg kohta). Varem ravimata patsientidel oli keskmine taastumine kogu aeg stabiilne (5 visiiti 2 aasta jooksul), vahemikus 1,5...1,8 RÜ/dl RÜ/kg kohta. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine 44 varem ravimata patsiendi andmete põhjal andis tulemuseks keskmise hinnangulise poolväärtusaja 8,0 ± 2,2 tundi.

19 varem ravimata patsiendiga läbi viidud ReFacto AF'i uuringus oli taastumine uuringu alguses 17 lapsel vanuses 28 päeva kuni alla 2 aastat 1,32 ± 0,65 RÜ/dl RÜ/kg kohta ning kahel lapsel vanuses 2 kuni < 6 aastat 1,7 ja 1,8 RÜ/dl RÜ/kg kohta. Välja arvatud inhibiitorite tuvastamise juhud, oli keskmine taastumine aja jooksul stabiilne (6 visiiti 2 aasta jooksul) ja individuaalsed väärtused varieerusid nullist (inhibiitori esinemisel) väärtuseni 2,7 RÜ/dl RÜ/kg kohta.

Alljärgnevas tabelis antakse ülevaade 37 varem ravitud lapse uuringus annuse 50 RÜ/kg manustamise järel täheldatud ReFacto AF'i farmakokineetilistest parameetritest.

Varem ravitud lastel ühe 50 RÜ/kg annuse järel täheldatavate VIII hüübimisfaktori farmakokineetiliste parameetrite keskmine □ standardhälve		
Farmakokineetiline parameeter	Uuritavate arv	Keskmine ^a □ standardhälve
Taastumine (RÜ/dl RÜ/kg kohta)		
Vanus < 6 aastat	17	1,7 ± 0,4
Vanus 6 kuni < 12 aastat	19	2,1 ± 0,8
C _{max} (RÜ/ml) ^b	19	0,9 (45)
AUC _{inf} (RÜ·h/ml) ^b	14	9,9 (41)
t _{1/2} (h) ^b	14	9,1 ± 1,9
CL (ml/h/kg) ^b	14	4,4 (30)
V _{ss} (ml/kg) ^b	14	56,4 (15)

^a Kõikidel juhtudel geomeetriline keskmine (geomeetriline CV%), välja arvatud aritmeetiline keskmine ± standardhälve järkjärgulise taastumise ja t_{1/2} korral.

^b Üksnes patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat.

Lühendid: C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas; CV = variatsioonikoeffitsient; AUC_{inf} = kõveraallane pindala nullist lõpmatuseni; t_{1/2} = lõplik poolväärtusaeg; CL = kliirens; V_{ss} = jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Potentsiaalset kartsinogeensust ega reproduktsioonitoksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos

Kaltsiumkloriidihüdraat

L-histidiin

Polüsorbaat 80

Natriumkloriid

Lahusti

Natriumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, sh teiste infusioonilahustega.

Kasutada võib ainult ravimiga kaasasolevat infusioonisüsteemi, sest kuna mõnede infusioonisüsteemide pindadel võib toimuda inimese VIII koagulatsioonifaktori adsorptsioon, võib selle tagajärjel ravi ebaefektiivseks osutuda.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Preparaati võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta toatemperatuurile (kuni 25 °C) ühel korral mitte rohkem kui kolmeks kuuks. Pärast selle toatemperatuuril säilitamise aja lõppu ei tohi preparaati asetada tagasi külmkappi, vaid see tuleb ära kasutada või ära visata.

Pärast lahustamist

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Ravim ei sisalda säilitusainet, seetõttu tuleb lahustatud ravim ära kasutada kohe, kuid hiljemalt 3 tunni jooksul pärast lahustamist. Muude säilitusaegade ja –tingimuste eest kasutamisel vastutab kasutaja.

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Ravim ei sisalda säilitusainet, seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim ära kasutada kohe või kuni 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist või halli otsakorgi eemaldamist. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida ravim originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ või 2000 RÜ pulbrit 10 ml (I tüüpi klaasist) viaalis, mis on suletud (butüülist) korgiga ja kaetud *flip-off*-tüüpi (alumiiniumist) korgikattega, ning 4 ml lahustit (I tüüpi klaasist) süstlis, millel on (butüülist) kolvikork, (butüülist) otsakork ja lahustamisvahendiks steriilne viaaliadapter, steriilne infusioonisüsteem, alkoholitupsud, plaaster ja marlitampoon.

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ või 3000 RÜ lüofiliseeritud pulbrit butüülkummist kolbide ja sulguriga süstli (I tüüpi klaasist) ülemises kambris ja 4 ml lahustit süstli alumises kambris, üks kolvivarras kokkupanekuks, polüpropüleenist ventileeritav steriilne kork, steriilne infusioonisüsteem, alkoholitupsud, plaaster ja marlitampoon.

Üks pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Lüofiliseeritud ravimi süstepulbri viaal tuleb lahustada kaasasoleva lahustiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus) süstlist, kasutades lahustamisvahendina steriilset viaaliadapterit. Viaali tuleb ettevaatlikult keerutada, kuni kogu pulber on lahustunud. Lisateavet lahustamise ja manustamise kohta lugege pakendi infolehe lõigust 3.

Pärast süstelahuse valmistamist tuleb lahus tõmmata tagasi süstlasse. Lahus on selge või veidi veiklev ning värvitu. Kui lahuses leidub tahkeid osiseid või lahus ei ole värvitu, tuleb see ära visata.

ReFacto AF 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
Lüofiliseeritud pulber süstli ülemises kambris tuleb muuta manustamiskõlblikuks süstli alumises kambris oleva lahustiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus). Süstlit tuleb ettevaatlikult keerutada, kuni kogu pulber on lahustunud. Lisateavet manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta vt pakendi infolehe lõik 3.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge või veidi veiklev ja värvitu. Kui lahuses leidub tahkeid osiseid või lahus ei ole värvitu, tuleb see ära visata.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab ravim polüsorbaati 80, mis teatavalt suurendab di-(2- etüülheksüül)ftalaadi (DEHP) ekstraheerumise määra polüvinüülkloriidist (PVC). Seda tuleb arvestada ravimi süstelahuse ettevalmistamise ja manustamise ajal, samuti manustamiskõlblikuks muutmise järgsel säilitamisel PVC-anumas. Kindlasti tuleb rangelt järgida lõigus 6.3 toodud soovitusi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 13. aprill 1999
Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 15. aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

REFACTO AF VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfamoroktokog
(rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfamoroktokogi (pärast lahustamist ligikaudu 62,5 RÜ/ml).

1 viaal: 500 RÜ alfamoroktokogi (pärast lahustamist ligikaudu 125 RÜ/ml).

1 viaal: 1000 RÜ alfamoroktokogi (pärast lahustamist ligikaudu 250 RÜ/ml).

1 viaal: 2000 RÜ alfamoroktokogi (pärast lahustamist ligikaudu 500 RÜ/ml).

3. ABIAINED

sahharoos
kaltsiumkloriidihüdraat
L-histidiin
polüsorbaat 80
naatriumkloriid
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

1 viaal 250 RÜ alfamoroktokogiga
1 viaal 500 RÜ alfamoroktokogiga
1 viaal 1000 RÜ alfamoroktokogiga
1 viaal 2000 RÜ alfamoroktokogiga

1 süstel 4 ml lahustiga
1 süstekomplektviaaliadapter
1 steriilne infusioonisüsteem
2 alkoholitupsu
1 plaaster
1 marlitampoon

5. MANUSTAMISVIIS JA-TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne, pärast lahustamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Mitte kasutada pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Valmis süstelahus tuleb ära kasutada kohe või 3 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril 2 C...8 C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

ReFacto AF'i võib säilitada kolme kuu vältel toatemperatuuril (kuni 25 C). Pärast säilitamist toatemperatuuril ei tohi preparaati asetada tagasi külmkappi.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev:

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata valmislahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

REFACTO AF VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber

alfamoroktokog
(rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Hoida külmkapis.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

REFACTO AF LAHUSTISÜSTLI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ReFacto AF lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne, pärast lahustamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 4 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

6. MUU

Hoida külmkapis.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

alfamoroktokog
(rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 süstel: 250 RÜ alfamoroktokog (pärast lahustamist ligikaudu 62,5 RÜ/ml).

1 süstel: 500 RÜ alfamoroktokog (pärast lahustamist ligikaudu 125 RÜ/ml).

1 süstel: 1000 RÜ alfamoroktokog (pärast lahustamist ligikaudu 250 RÜ/ml).

1 süstel: 2000 RÜ alfamoroktokog (pärast lahustamist ligikaudu 500 RÜ/ml).

1 süstel: 3000 RÜ alfamoroktokog (pärast lahustamist ligikaudu 750 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

sahharoos

kaltsiumkloriidihüdraat

L-histidiin

polüsorbaat 80

naatriumkloriid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti süstlis FuseNGo.

1 süstel (250 RÜ pulbrit ülemises kambris ja 4 ml lahustit alumises kambris)

1 süstel (500 RÜ pulbrit ülemises kambris ja 4 ml lahustit alumises kambris)

1 süstel (1000 RÜ pulbrit ülemises kambris ja 4 ml lahustit alumises kambris)

1 süstel (2000 RÜ pulbrit ülemises kambris ja 4 ml lahustit alumises kambris)

1 süstel (3000 RÜ pulbrit ülemises kambris ja 4 ml lahustit alumises kambris)

1 kolvivors
1 steriilne infusioonisüsteem
2 alkoholitupsu
1 plaaster
1 marlitampoon
1 avadega steriilne kork

5. MANUSTAMISVIIS JA-TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne, ühekordseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Manustada 3 tunni jooksul pärast lahustamist või kahekambriliselt süstlilt halli kummist otsakorgi eemaldamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas (2 C...8 C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

ReFacto AF'i võib säilitada kolme kuu vältel toatemperatuuril (kuni 25 C). Pärast säilitamist toatemperatuuril ei tohi preparaati asetada tagasi külmkappi.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev:

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

ReFacto AF 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

alfamoroktokog
(rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ alfamoroktokogi ühekordseks intravenosseks manustamiseks

500 RÜ alfamoroktokogi ühekordseks intravenosseks manustamiseks

1000 RÜ alfamoroktokogi ühekordseks intravenosseks manustamiseks

2000 RÜ alfamoroktokogi ühekordseks intravenosseks manustamiseks

3000 RÜ alfamoroktokogi ühekordseks intravenosseks manustamiseks

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfamoroktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ReFacto AF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ReFacto AF'i kasutamist
3. Kuidas ReFacto AF'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ReFacto AF'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ReFacto AF ja milleks seda kasutatakse

ReFacto AF sisaldab toimeainena alfamoroktokogi, inimese VIII hüübimisfaktorit. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksude peatamiseks. A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) see puudub või ei toimi õigesti.

ReFacto AF'i kasutatakse verejooksude raviks ja ennetamiseks (profülaktikaks) A-hemofiiliaga täiskasvanutel ja igas vanuses lastel (sealhulgas vastsündinud).

2. Mida on vaja teada enne ReFacto AF'i kasutamist

ReFacto AF'i ei tohi kasutada

- kui olete alfamoroktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete allergiline hamstri valkude suhtes.

Kui te ei ole selles kindel, küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ReFacto AF kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui tekivad allergilised reaktsioonid. Allergiliste reaktsioonide nähud on muu hulgas hingamisraskused, hingeldus, turse, nahapõletik, kihelus, pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine ja madal vererõhk. Anafülaksia on raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi, näo või käte punetust või turset. Mõne nimetatud nähu tekkimisel katkestage kohe infusioon ja pöörduge arsti poole või erakorralise meditsiini osakonda. Raskete allergiliste reaktsioonide korral tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist;

- inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui ReFacto AF raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;
- kui verejooks ei lakka, nagu on eeldatud, pöörduge kohe oma arsti poole või erakorralise meditsiini osakonda.

Muud ravimid ja ReFacto AF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ReFacto AF'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ReFacto AF sisaldab naatriumi

ReFacto AF sisaldab 1,27 mmol (ehk 29 mg) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,5%ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja annusest, võite saada ReFacto AF'i mitu viaali. Seda tuleb arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ReFacto AF'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ReFacto AF'iga peab alustama hemofiilia A-ga patsientide ravis kogenud arst. Teie arst otsustab, millise ReFacto AF'i annuse teile peaks määrama. Manustatav kogus ja manustamise aeg sõltub iga patsiendi individuaalsest faktor VIII ravivajadusest. ReFacto AF'i manustatakse mitme minuti vältel veenisüstena. Patsient või tema hooldaja võib süstida ReFacto AF'i ise, kui ta on saanud selleks vastava väljaõppe.

Teie arst võib muuta ravi kestel teie ReFacto AF'i annust.

Enne reisile minekut pidage nõu oma arstiga. Võtke VIII hüübimisfaktori preparaati reisile kaasa piisavalt oma ravivajaduste katteks.

Soovitatav on märkida ReFacto AF'i kasutamisel iga kord üles ravimi karbil olev nimi ja kasutatud partii number. Võite kleepida ühe viaalil oleva äratõmmatava kleebise oma päevikusse partii numbri registreerimiseks või võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks.

Lahustamine ja manustamine

Järgnevad protseduurid juhendavad teid ReFacto AF'i lahustama ja manustama. Patsiendid peaksid järgima ka täpseid lahustamise ja manustamise juhiseid, mis on antud nende arsti poolt.

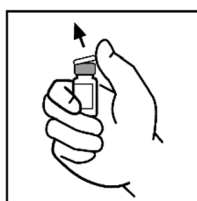
Kasutage lahustamiseks ainult karbis olevat süstlit. Manustamiseks võib kasutada ka muid steriilseid ühekordseid süstlaid.

ReFacto AF'i manustatakse veenisisesse infusioonina. Süstelahuse valmistamiseks lahustatakse lüofiliseeritud pulber kaasasolevas lahustisüstlas (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega). ReFacto AF'i ei tohi segada teiste infusioonilahustega.

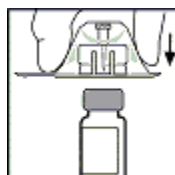
Peske alati käed, enne kui asute ravimit lahustama või manustama. Samuti tuleb lahustamisel pidada kinni aseptilistest nõuetest (puhas ja bakterivaba).

Lahustamine:

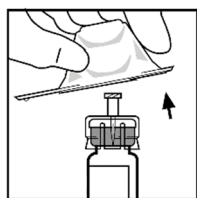
1. Viaal lüofiliseeritud ReFacto AF'iga ja lahustisüstel peavad saavutama toatemperatuuri.
2. Eemaldage plastik *flip-top* kaas ReFacto AF'i viaalilt, nii et nähtavale ilmuks kummikorgi keskmine osa.



3. Puhastage viaali korki kaasasoleva alkoholitupsuga või kasutage selleks mõnda muud antiseptilist lahust ning laske sellel kuivada. Pärast puhastamist ärge puutuge kummikorki käega ega laske seda puutuda mingit pinda.
4. Võtke ära kate puhtalt plastikust viaaliadapteri pakendilt. Ärge eemaldage adapterit pakendist.
5. Asetage viaal tasasele pinnale. Hoides adapteri pakendit, asetage viaaliadapter viaalile. Suruge kindlalt alla pakendile, kuni adapter klõpsuga viaali peale paika läheb, nii et adapteri ora läbib viaali korki.

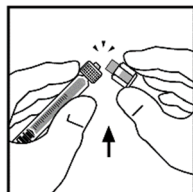


6. Tõmmake adapterilt pakend ja visake pakend ära.

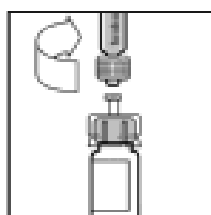


7. Asetage kolvivarras lahustisüstlasse, sisestades varda süstla korki avasse ja varrast tugevalt lükates ja pöörates, kuni see on korkis kindlalt paigas.

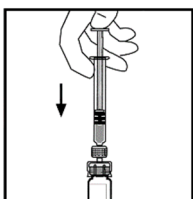
8. Murdke ära lahustisüstla rikkumiskindel plastikust otsakork, tehes katki korgi perforatsiooni. Painutage korki selleks üles-alla, kuni perforatsioon puruneb. Ärge puudutage korgi sisemust ega süstla otsa. Võib tekkida vajadus kork tagasi asetada (kui valmistatud ReFacto AF'i ei manustata kohe), seega pange see alaspidi kõrvale seisma.



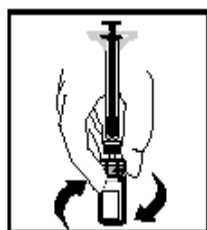
9. Asetage viaal tasasele pinnale. Ühendage lahustisüstal viaaliadapteriga, paigutades süstla otsa adapteri avausse ja samal ajal süstalt kindlalt päripäeva lükates ja keerates, kuni see on kindlalt ühendatud.



10. Vajutage kolvivarras aeglaselt alla, süstides kogu lahusti ReFacto AF'i viaali.



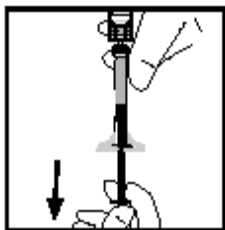
11. Süstalt adapteri küljest eemaldamata keerutage viaali **ettevaatlikult**, kuni kogu pulber on lahustunud.



12. Enne manustamist vaadake lõplikku lahust viaalis. Lahus on selge või veidi veiklev ning värvitu.

Märkus: kui te kasutate infusiooniks mitut ReFacto AF'i viaali, tuleb iga viaal lahustada vastavalt eeltoodud juhistelet. Lahustisüstalt tuleb eemaldada, jättes viaaliadapteri kohale. Võib kasutada üht suuremat luer-ühendusega süstalt, et igast viaalist lahustatud sisu tagasi tõmmata.

13. Veenduge, et süstla kolvivarras on endiselt täiesti alla lükatud, pöörake viaal ümber ja tõmmake kogu lahus aeglaselt viaaliadapteri kaudu tagasi süstlasse.



14. Eemaldage süstal viaaliadapterist süstalt õrnalt vastupäeva tõmmates ja pöörates. Pange viaal lisatud adapteriga kõrvale.

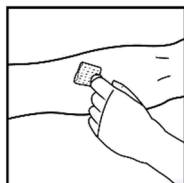
Märkus: kui lahust ei kasutata kohe, tuleb süstlakork hoolikalt tagasi asetada. Ärge puutuge süstla otsa ega korgi sisemust.

ReFacto AF'i peab manustama 3 tunni jooksul pärast lahustamist. Valmis süstelahust võib kuni manustamiseni säilitada toatemperatuuril.

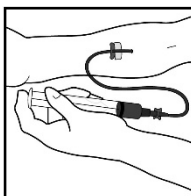
Manustamine (intravenoosne infusioon):

ReFacto AF'i manustamiseks kasutatakse kaasapandud infusioonikomplekti ja lahustisüstlit või ühekordselt kasutatavat plastikust steriilset luer-ühendusega süstalt.

1. Kinnitage süstal infusioonisüsteemi vooliku luer-ühenduse külge.
2. Pange žgutt peale ja valmistage süstekoht ette, puhastades nahka põhjalikult komplekti kuuluva alkoholitupsuga.



3. Sisestage infusioonikomplekti vooliku küljes olev nõel veeni vastavalt arstilt saadud juhiste ja eemaldage žgutt. Võimaliku õhu eemaldamiseks infusioonikomplekti voolikust tõmmake süstalt tagasi. Lahustatud ravimit tuleb süstida veeni aeglaselt, mitme minuti jooksul. Arst võib teile soovitatud infusioonikiirust muuta, et infusiooni oleks mugavam taluda.



Visake allesjäänud lahus, tühjad viaalid ning kasutatud nõelad ja süstlad sobivasse meditsiiniliste jäätmete kõrvaldamiseks mõeldud prügikonteinerisse, sest need võivad kahjustada teisi, kui neid ei kõrvaldata õigesti.

Kui te kasutate ReFacto AF'i rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate ReFacto AF'i kasutamise

Ärge lõpetage ReFacto AF'i kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Raskete, äkki tekkivate allergiliste (anafülaktiliste) reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon **kohe katkestada**. Kui teil tekib mis tahes järgmistest varajastest allergilistest reaktsioonidest, **pöörduge kohe arsti poole**:

- lööve, nõgestõbi, kublad, generaliseerunud kihelus
- huulte ja keeleturse
- raskendatud hingamine, vilistav hingamine, pigistustunne rinnus
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus

Ranked sümptomid, sh raskendatud hingamine ja (peaaegu) minestus vajavad kiiret erakorralist ravi. Ranked, äkki tekkinud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid esinevad aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st).

Inhibiitorite tekkimine

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui ühel patsiendil 10st); samas kui patsientidel keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), esineb see risk aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100st). Sel juhul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10st)

- inhibiitori tekkimine patsientidel, keda ei ole varem VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitud
- peavalu
- köha
- liigesevalu
- palavik

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st)

- veritsemine
- pearinglus
- söögiisu vähenemine, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus
- nõgestõbi, lööve, kihelus
- lihasevalu
- külmavärinad, reaktsioon kateetrikohas
- teatud vereanalüüsid võivad näidata VIII hüübimisfaktori antikehade arvu suurenemist

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st)

- inhibiitori tekkimine patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitud (ligikaudu ühel kasutajal 100st)
- raskekujuline allergiline reaktsioon

- tundetus, unetus, maitsetundlikkuse häired
- valu rindkeres, südamegevuse kiirenemine, südamepekslemine
- madal vererõhk, trombiga seotud valu ja veenide punetus, nahaõhetus
- hingeldus
- liigne higistamine
- nõrkus, süstekoha reaktsioonid, sh valu
- südame ensüümide aktiivsuse vähenemine
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi vt V lisa kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ReFacto AF'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohtas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 C...8 C). Lahustisüstli kahjustuse vältimiseks mitte lasta külmuda.

Ravimit võib vajaduse korral ühekordselt hoida kolme kuu vältel toatemperatuuril (kuni 25 C). Pärast selle toatemperatuuril säilitamise aja lõppu ei tohi preparaati asetada tagasi külmkappi, vaid see tuleb ära kasutada või ära visata. Märkige karbile ReFacto AF'i külmkapist toatemperatuurile (kuni 25 C) väljavõtmise kuupäev. Hoida viaal originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahustatud ravim tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul pärast lahustamist.

Lahus on selge või veidi veiklev ning värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui see on hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ReFacto AF sisaldab

- Toimeaine on alfaamooroktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor). Iga ReFacto AF'i viaal sisaldab 250, 500, 1000 või 2000 RÜ alfaamooroktokogi.
- Abiained on sahharoos, kaltsiumkloriidihüdraat, L-histidiin, polüsorbaat 80 ja naatriumkloriid (vt lõiku 2 „ReFacto AF sisaldab naatriumi“). Kaasas on ka lahusti (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus) lahustamiseks.
- Pärast lahustamist lisatud lahustiga (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus) sisaldab üks viaal vastavalt (olenevalt alfaamooroktokogi tugevusest, s.t 250, 500, 1000 või 2000 RÜ) 62,5, 125, 250 või 500 RÜ alfaamooroktokogi 1 ml valmis süstelahuse kohta.

Kuidas ReFacto AF välja näeb ja pakendi sisu

ReFacto AF'i turustatakse süstepulbrina klaasviaalis ja lahustina süstlis.

Pakendi sisu:

- üks viaal alfamorktokogi 250, 500, 1000 või 2000 RÜ pulbriga
- üks süstel lahustiga, milleks on 4 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust lahjendamiseks, koos ühe kolvivardaga
- üks steriilne viaaliadapter lahjendamisvahendina
- üks steriilne infusioonisüsteem
- kaks alkoholitupsu
- üks plaaster
- üks marlitampoon

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ReFacto AF 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis
ReFacto AF 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti süstlis

alfamoroktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ReFacto AF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ReFacto AF'i kasutamist
3. Kuidas ReFacto AF'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ReFacto AF'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ReFacto AF ja milleks seda kasutatakse

ReFacto AF sisaldab toimeainena alfamoroktokogi, inimese VIII hüübimisfaktorit. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksude peatamiseks. A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) see puudub või ei toimi õigesti.

ReFacto AF'i kasutatakse verejooksude raviks ja ennetamiseks (profülaktikaks) A-hemofiiliaga täiskasvanutel ja igas vanuses lastel (sealhulgas vastsündinud).

2. Mida on vaja teada enne ReFacto AF'i kasutamist

ReFacto AF'i ei tohi kasutada

- kui olete alfamoroktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete allergiline hamstri valkude suhtes.

Kui te ei ole selles kindel, küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ReFacto AF kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui tekivad allergilised reaktsioonid. Allergiliste reaktsioonide nähud on muu hulgas hingamisraskused, hingeldus, turse, nahapõletik, kihelus, pitsitustunne rindkeres, vilistav hingamine ja madal vererõhk. Anafülaksia on raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi, näo või käte punetust või turset. Mõne nimetatud nähu

tekkimisel katkestage kohe infusioon ja pöörduge arsti poole või erakorralise meditsiini osakonda. Raskete allergiliste reaktsioonide korral tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist;

- inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui ReFacto AF raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;
- kui verejooks ei lakka, nagu on eeldatud, pöörduge kohe oma arsti poole või erakorralise meditsiini osakonda.

Muud ravimid ja ReFacto AF

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ReFacto AF'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ReFacto AF sisaldab naatriumi

ReFacto AF sisaldab 1,27 mmol (ehk 29 mg) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes eeltäidetud süstlis. See on võrdne 1,5%ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja annusest, võite saada ReFacto AF'i mitu eeltäidetud süstlit. Seda tuleb arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ReFacto AF'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ReFacto AF'iga peab alustama hemofiilia A-ga patsientide ravis kogenud arst. Teie arst otsustab, millise ReFacto AF'i annuse teile peaks määrama. Manustatav kogus ja manustamise aeg sõltub iga patsiendi individuaalsest faktor VIII ravivajadusest. ReFacto AF'i manustatakse mitme minuti vältel veenisüstena. Patsient või tema hooldaja võib süstida ReFacto AF'i ise, kui ta on saanud selleks vastava väljaõppe.

Teie arst võib muuta ravi kestel teie ReFacto AF'i annust.

Enne reisile minekut pidage nõu oma arstiga. Võtke VIII hüübimisfaktori preparaati reisile kaasa piisavalt oma ravivajaduste katteks.

Soovitav on märkida ReFacto AF'i kasutamisel iga kord üles ravimi karbil olev nimi ja kasutatud partii number. Võite kleepida ühe süstlil oleva äratõmmatava kleebise oma päevikusse partii numbri registreerimiseks või võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks.

Lahustamine ja manustamine

Järgnevad protseduurid juhendavad teid süstlis sisalduvat ReFacto AF'i lahustama ja manustama. Patsiendid peaksid järgima ka täpseid lahustamise ja manustamise juhiseid, mis on antud nende arsti

poolt.

ReFacto AF'i manustatakse pärast lahustamist veenisisesse infusioonina. Süstlis on 2 kambrit, üks kamber sisaldab ReFacto AF lüofiliseeritud pulbrit ja teine kamber sisaldab lahustit [naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus]. Käesolevates juhistes nimetatakse seda seadet edaspidi süstlik.

Kasutage lahustamiseks ainult karbis sisalduvat süstlit. Manustamiseks võib kasutada teisi steriilseid ühekordselt kasutatavaid süstlaid.

ReFacto AF'i ei tohi segada teiste infusioonilahustega.

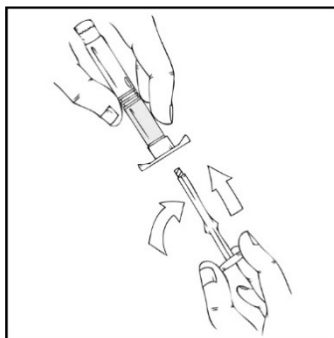
Märkus: kui vajate üheks infusiooniks mitut ReFacto AF'i süstlit, tuleb iga süstli sisu lahustada ettenähtud juhiste kohaselt. Igast süstlist lahustatud sisu väljatõmbamiseks võib kasutada eraldi 10 ml või suuremat Lueri ühendusega süstalt (mis sellesse komplekti ei kuulu) (vt **Lisajuhised**).

Ettevalmistamine

1. Enne järgmisi toiminguid peske alati käed.
2. Lahustamisel tuleb kasutada aseptilisi (puhtaid ja mikroobivabu) võtteid.
3. Kõiki selle ravimi lahustamisel ja manustamisel kasutatavaid komponente tuleb kasutada niipea kui võimalik pärast nende steriilse pakendi avamist, et need puutuksid võimalikult vähe kokku õhuga.

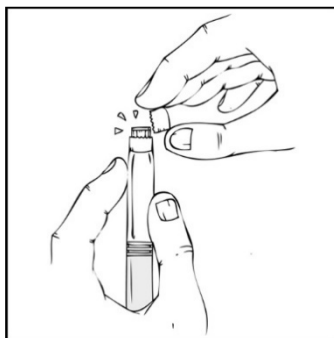
Lahustamine

1. Laske süstlil soojeneda toatemperatuurini.
2. Võtke ReFacto AF'i süstli komplekt pakendist välja ja asetage puhtale pinnale, veendudes, et kõik vajalikud tarvikud on olemas.
3. Haarake kolvivarrest, nagu järgmisel joonisel näidatud. Kruvige kolvivars kindlalt avasse ReFacto AF'i süstli sõrmetoes, lükates ja keerates päripäeva kindlalt kuni takistuseni (ligikaudu 2 pööret).



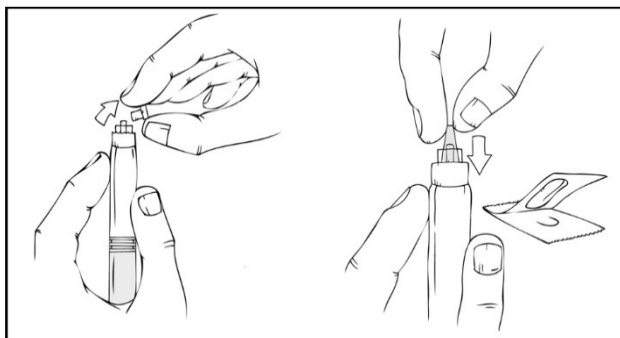
Kogu lahustamise käigus on tähtis hoida ReFacto AF'i süstlit püsti (valge pulber selge lahuse kohal), et vältida võimalikku leket.

4. Hoides süstlit ülespidi, eemaldage valge avamist näitav tihend, painutades tihendit paremale ja vasakule (ehk kergelt kiigutades), kuni korgi perforatsioon murdub ja toob esile ReFacto AF'i süstli halli kummist otsakorgi.



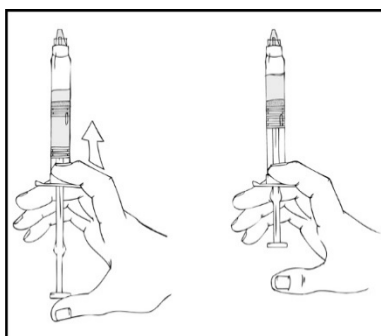
5. Eemaldage sinine ventileeritud steriilne kaitsekork selle pakendist.

Hoides ReFacto AF'i süstlit endiselt ülespidi, eemaldage hall kummist otsakork ja asendage see sinise ventileeritud steriilse kaitsekorgiga. Sellel ventileeritud korgil on väikesed avad, mis võimaldavad õhul väljuda, et ei tekiks survet. Vältige süstli lahtise otsa või sinise ventileeritud steriilse kaitsekorgi lahtise otsa puudutamist.

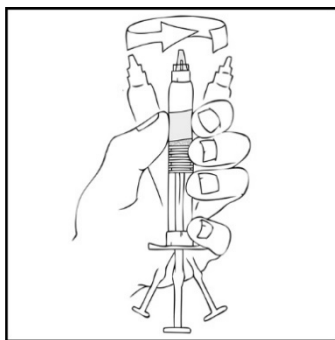


6. Sisestage **ettevaatlikult ja aeglaselt** kolvivars, surudes seda, kuni kaks kolvivart süstlis kohtuvad ja kogu lahusti kandub ReFacto AF pulbrit sisaldavasse ülemisse kambrisse.

Märkus: vedeliku süstli otsast väljumise vältimiseks ärge suruge kolvivart liiga tugevasti.

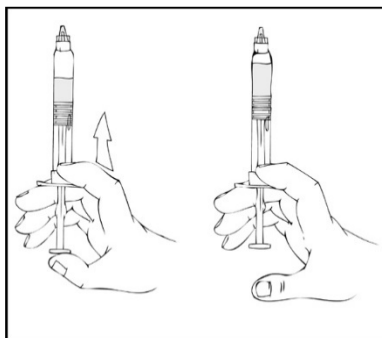


7. Hoides ReFacto AF'i süstlit endiselt ülespidi, keerutage seda **ettevaatlikult** mitu korda, kuni pulber lahustub.



Kontrollige valmislahust osakeste sisaldumise ja värvimuutuse suhtes. Lahus peab olema selge või veidi veiklev ja värvitu. Nähtavate osakeste või värvimuutuste märkamisel visake süstel ära.

8. Hoides ReFacto AF'i süstlit endiselt ülespidi, lükake kolvivart aeglaselt edasi, kuni suurem osa õhust, kuid mitte kogu õhk (ülemisest) kambrist väljub.



ReFacto AF tuleb infundeerida 3 tunni jooksul pärast selle lahustamist või süstlilt halli otsakorgi eemaldamist.

Kui te ei soovi ReFacto AF'i lahust kohe kasutada, hoidke süstlit ülespidi, sinine avadega kaitsekork süstli peal, kuni olete infundeerimiseks valmis. Valmislahust võib hoida toatemperatuuril kuni 3 tundi. Kui te ei ole seda 3 tunni jooksul kasutanud, visake see ära.

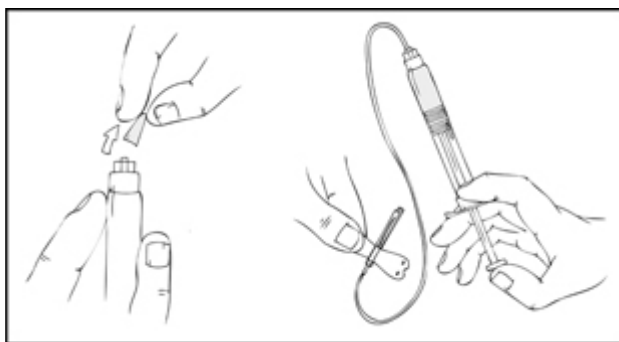
Manustamine (intravenoosne infusioon)

Teie arst või muu tervishoiutöötaja peab teile õpetama, kuidas ReFacto AF'i infundeerida. Kui olete õppinud ravimit endale infundeerima, võite järgida sellel pakendi infolehel antud juhiseid.

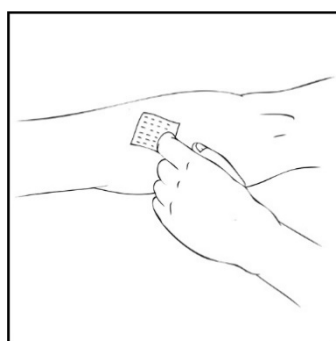
ReFacto AF'i manustatakse veenisisesse (i.v.) infusioonina pärast pulbri lahustamist lahustiga (0,9% naatriumkloriid). Pärast lahustamist tuleb ReFacto AF'i enne manustamist kontrollida osakeste sisaldumise ja värvimuutuste suhtes.

ReFacto AF'i tuleb manustada komplekti kuuluva infusioonisüsteemiga, kui teie arst või muu tervishoiutöötaja ei ole teisiti soovitanud.

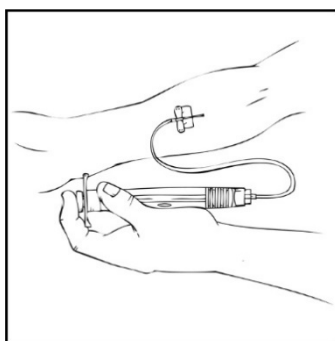
1. Eemaldage sinine ventileeritud kaitsekork ja kinnitage kaasasolev veeniinfusiooni süsteem kindlalt ReFacto AF'i süstlile.



2. Paigaldage žgutt ja valmistage süstekoht ette, puhastades nahka hoolikalt komplekti kuuluva alkoholilapiga.



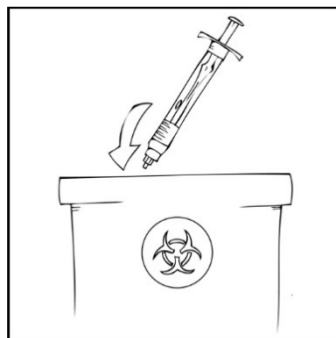
3. Eemaldage nõela kaitsekate ja sisestage infusioonisüsteemi libliknõel veeni vastavalt arsti või muu tervishoiutöötaja juhistele. Eemaldage žgutt. Lahustatud ReFacto AF'i tuleb süstida veeni mitme minuti jooksul. Arst võib muuta teile soovitatavat infusioonikiirust, et infusioon oleks mugavam. Arutage oma veeniinfusiooni protseduuri oma arsti või muu tervishoiutöötajaga. Ärge püüdke endale ise infundeerida, kui te ei ole saanud piisavat väljaõpet.



Lahustatud ReFacto AF'i tohi manustada teiste ravimitega sama vooliku kaudu ega samast mahutist.

4. Pärast ReFacto AF'i infundeerimist eemaldage infusioonisüsteem ja visake ära. Infusioonisüsteemi jääv ravimikogus teie ravi ei mõjuta.

Märkus: visake kogu kasutamata jäänud lahus, tühi süstel ja kasutatud meditsiinivahendid ära sobivasse konteinerisse, mis on ette nähtud meditsiiniliste jäätmete kõrvaldamiseks, sest need materjalid võivad väära kõrvaldamise korral kedagi kahjustada.



Soovitav on ReFacto AF'i kasutamisel iga kord ReFacto AF'i süstli etiketile märgitud partii number üles märkida. Partii numbri ülesmärkimiseks võite kasutada ReFacto AF'i süstlile kinnitatud äratõmmatavat etiketti.

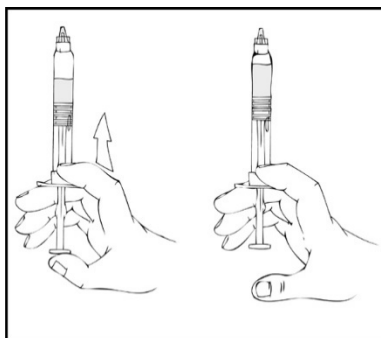
Lisajuhised:

Mitme ReFacto AF'i süstli lahustamine 10 ml või suuremasse Lueri ühendusega süstlasse (10 ml või suuremad Lueri ühendusega süstlad komplekti ei kuulu)

Järgmised juhised on mõeldud mitme ReFacto AF'i süstli komplekti kasutamiseks 10 ml või suurema Lueri ühendusega süstlaga.

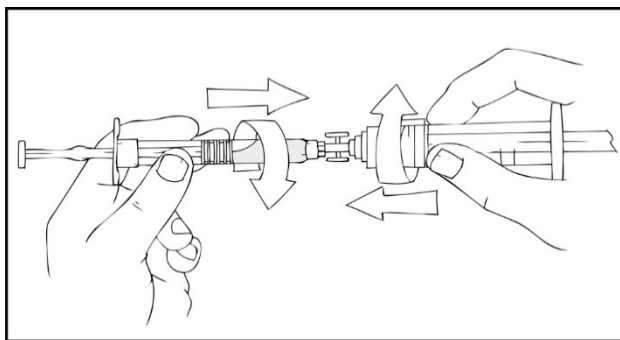
1. Lahustage kõik ReFacto AF'i süstlid eeltoodud lahustamisjuhiste järgi (vt "Lahustamine" ja "Manustamine").

Hoides ReFacto AF'i süstlit ülespidi, lükake kolvivart aeglaselt edasi, kuni enamus õhust, kuid mitte kogu õhk väljub ravimikambrist.

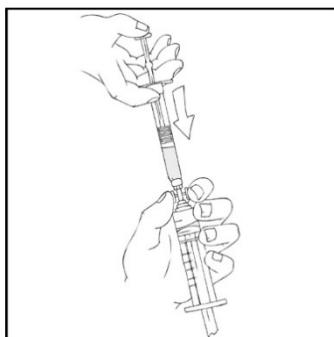


2. Võtke süstalde Lueri ühenduste vaheline ühendus pakendist välja (süstalde Lueri ühenduste vaheline ühendus komplekti ei kuulu).

3. Ühendage süstla ühenduse ühte avasse (porti) steriilne 10 ml või suurem Lueri ühendusega süstal ja teise otsa lahtisesse porti ReFacto AF'i süstel.

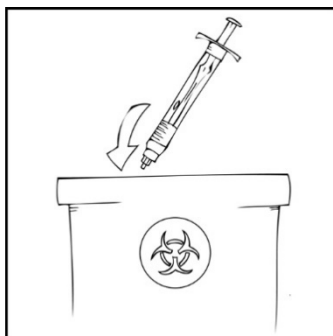


4. Hoides ReFacto AF'i süstlit ülalpool, vajutage aeglaselt kolvivart, kuni sisu väljub 10 ml või suuremasse Lueri ühendusega süstlasse.



5. Eemaldage tühi ReFacto AF'i süstel ja korrake eeltoodud samme 3 ja 4 võimalike täiendavate lahustatud süstlitega.
6. Eemaldage Lueri ühenduste vaheline ühendus 10 ml või suurema Lueri ühendusega süstla küljest ja kinnitage infusioonisüsteem, nagu eespool süstli manustamisjuhistes kirjeldatud [vt "Manustamine (veeni infundeerimine)"]].

Märkus: visake kogu kasutamata jäänud lahus, tühi süstel ja kasutatud meditsiinivahendid ära sobivasse konteinerisse, mis on ette nähtud meditsiiniliste jäätmete kõrvaldamiseks, sest need materjalid võivad väära kõrvaldamise korral kedagi kahjustada.



Kui te kasutate ReFacto AF'i rohkem kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate ReFacto AF'i kasutamise

Ärge lõpetage ReFacto AF'i kasutamist ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Raskete, äkki tekkivate allergiliste (anafülaktiliste) reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon **kohe katkestada**. Kui teil tekib mis tahes järgmistest varajastest allergilistest reaktsioonidest, **pöörduge kohe arsti poole**:

- lööve, nõgestõbi, kublad, generaliseerunud kihelus
- huulte ja keeleturse
- raskendatud hingamine, vilistav hingamine, pigistustunne rinnus
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus

Rasked sümptomid, sh raskendatud hingamine ja (peaaegu) minestus vajavad kiiret erakorralist ravi. Rasked, äkki tekkinud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid esinevad aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st).

Inhibiitorite tekkimine

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui ühel patsiendil 10st); samas kui patsientidel keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), esineb see risk aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100st). Sel juhul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10st)

- inhibiitori tekkimine patsientidel, keda ei ole varem VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitud
- peavalu
- köha
- liigesevalu
- palavik

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10st)

- veritsemine
- pearinglus
- söögiisu vähenemine, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus
- nõgestõbi, lööve, kihelus
- lihasevalu
- külmavärinad, reaktsioon kateetrikohas
- teatud vereanalüüsid võivad näidata VIII hüübimisfaktori antikehade arvu suurenemist

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100st)

- inhibiitori tekkimine patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitud (ligikaudu ühel kasutajal 100st)
- raskekujuline allergiline reaktsioon

- tundetus, unetus, maitsetundlikkuse häired
- valu rindkeres, südamegevuse kiirenemine, südamepekslemine
- madal vererõhk, trombiga seotud valu ja veenide punetus, nahaõhetus
- hingeldus
- liigne higistamine
- nõrkus, süstekoha reaktsioonid, sh valu
- südame ensüümide aktiivsuse vähenemine
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ReFacto AF'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohtas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 C...8 C). Süstli kahjustuse vältimiseks mitte lasta külmuda.

Ravimit võib vajaduse korral ühekordselt hoida kolme kuu vältel toatemperatuuril (kuni 25 C). Pärast selle toatemperatuuril säilitamise aja lõppu ei tohi preparaati asetada tagasi külmkappi, vaid see tuleb ära kasutada või ära visata. Märkige karbile ReFacto AF'i süstli külmkapist toatemperatuurile (kuni 25 C) väljavõtmise kuupäev.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahustatud ravim tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul pärast lahustamist või halli otsakorgi eemaldamist.

Lahus on selge või veidi veiklev ning värvitu. Ärge kasutage seda ravimit, kui see on hägune või selles leidub nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ReFacto AF sisaldab

- Toimeaine on alfaamooroktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor). Iga ReFacto AF'i süstel sisaldab 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaamooroktokogi. Lahusti alfaamooroktokogi lahustamiseks (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus) on Refacto AF'i süstlis.
- Abiained on sahharoos, kaltsiumkloriidihüdraat, L-histidiin, polüsorbaat 80 ja naatriumkloriid (vt lõiku 2 „Refacto AF sisaldab naatriumi“).
- Pärast lahustamist kaasasoleva lahustiga (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus) sisaldab valmis süstelahus vastavalt (olenevalt alfaamooroktokogi tugevusest, s.t 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ) 62,5, 125, 250, 500 või 750 RÜ alfaamooroktokogi 1 ml kohta.

Kuidas ReFacto AF välja näeb ja pakendi sisu

ReFacto AF'i turustatakse süstelahuse pulbri ja lahustina süstlis, mille ülemises kambris on ReFacto AF'i pulber ja alumises kambris lahusti (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus).

Pakendi sisu:

- üks süstel alfamoroktokogi 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ pulbri ja lahustiga, milleks on 4 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust lahustamiseks
- üks kolvivars
- üks sinine ventileeritud steriilne kaitsekork
- üks steriilne infusioonisüsteem
- kaks alkoholitupsu
- üks plaaster
- üks marlitampoon

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>