

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Névlegesen 250 NE* alfa-moroktokog** injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 62,5 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Névlegesen 500 NE* alfa-moroktokog** injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 125 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Névlegesen 1000 NE* alfa-moroktokog** injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 250 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Névlegesen 2000 NE* alfa-moroktokog** injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 500 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Névlegesen 250 NE* alfa-moroktokog** előretöltött fecskendőnként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 62,5 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Névlegesen 500 NE* alfa-moroktokog** előretöltött fecskendőnként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 125 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Névlegesen 1000 NE* alfa-moroktokog** előretöltött fecskendőnként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 250 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Névlegesen 2000 NE* alfa-moroktokog** előretöltött fecskendőnként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 500 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

ReFacto AF 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Névlegesen 3000 NE* alfa-moroktokog** előretöltött fecskendőnként.

A feloldást követően az oldat körülbelül 750 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként.

*A hatáserősség (Nemzetközi Egység) meghatározása az Európai Gyógyszerkönyv kromogén tartalommeghatározási módszerével történt. ReFacto AF specifikus aktivitása kb. 7600-13 800 NE/mg fehérje.

**A humán VIII-as véralvadási faktort kínai hörcsög ováriumsejtéből (CHO) állították elő rekombináns DNS technológia alkalmazásával. Az alfa-moroktokog 1438 aminosavból álló glikoprotein, mely a

VIII-as faktor 90 + 80 kDa (azaz B-domain-hiányos) formájához hasonló szekvenciával és a plazmából származó molekulához hasonló poszttranszlációs módosulásokkal rendelkezik.

A ReFacto gyártási eljárását módosították. Ez kizár minden exogén humán vagy állati eredetű fehérjét a sejtenyészet, a tisztítás és a végső formulálás szakaszában. Ugyanakkor a készítmény neve ReFacto AF-re változott.

Ismert hatású segédanyag

Feloldást követően 1,27 mmol (29 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként vagy előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fehértől a törtfehérig változó színű korong/por.

Átlátszó, színtelen oldószer.

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben.

Fehértől a törtfehérig változó színű korong/por az előretöltött fecskendő felső rekeszében.

Átlátszó, színtelen oldószer az előretöltött fecskendő alsó rekeszében.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-s (örökletes VIII-as faktorhiányos) betegek vérzésének kezelésére és profilaktikus alkalmazásra.

A ReFacto AF felnőttek és gyermekek kezelésére is alkalmas, bármely életkorban, beleértve az újszülötteket is.

A ReFacto AF nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért adása von Willebrand-betegségben nem javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés csak haemophilia A kezelésében jártas szakorvos felügyelete mellett kezdhető meg.

A kezelés monitorozása

A kezelés ideje alatt a beadandó dózis és az infúzió ismétlési gyakoriságának megállapításához a VIII-as faktorszint megfelelő meghatározása szükséges. Egyénenként eltérő lehet a VIII-as faktorra adott válasz, ami különböző felezési időkben és eltérő mértékű hasznosulásban mutatható ki. A testtömegre alapozott dózis módosítást igényelhet sovány vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen a nagyobb műtéti beavatkozások esetén nélkülözhetetlen a szubsztitúciós terápia pontos monitorozása véralvadási vizsgálat segítségével (plazma VIII-as faktor aktivitás).

Ha a ReFacto AF kezelés során a beteg VIII-as faktor aktivitásának ellenőrzésére kerül sor, azt kromogénmeghatározási módszerrel javasolt elvégezni. Ha *in vitro* thromboplastin időn (aPTI) alapuló „one-stage” véralvadási vizsgálat segítségével határozzák meg a beteg vérmintájában a VIII-as faktor aktivitását, akkor a vérplazma VIII-as faktorának aktivitási eredményét jelentősen befolyásolhatja az aPTI-reagens típusa és a vizsgálathoz használt referenciastandard. Emellett jelentősen eltérhet az aPTI-n alapuló „one-stage” véralvadási vizsgálat és a kromogén vizsgálat eredménye is. Tipikusan a „one-stage” véralvadási vizsgálatok eredményei 20-50%-kal alacsonyabbak, mint a kromogén szubsztrát vizsgálatok eredményei. Ezen eltérés korrigálására a ReFacto AF laboratóriumi standard alkalmazható (lásd 5.2 pont). Ez különösen akkor válik fontossá, ha változik a kiértékelő laboratórium és/vagy a használt reagens.

Adagolás

A szubsztitúciós kezelés dózisa és időtartama a VIII-as faktorhiány súlyosságának, a vérzés helyének és erősségének, valamint a beteg klinikai állapotának a függvénye. A beadásra kerülő dózist a beteg klinikai válaszához kell igazítani. Inhibitor jelenléte esetén magasabb dózis adására vagy specifikus kezelésre lehet szükség.

A beadásra kerülő VIII-as faktor egységek száma nemzetközi egységekben (NE) van megadva, ami a VIII-as faktort tartalmazó készítmények érvényben lévő WHO standardján alapul. A plazma VIII-as faktor aktivitását vagy százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy NE-ben (a plazmában lévő VIII-as faktor Nemzetközi Standardjához viszonyítva) szokták kifejezni. A VIII-as faktor aktivitás 1 NE mennyisége azzal a VIII-as faktor mennyiséggel egyenértékű, amennyi 1 ml-nyi normál humán plazmában van.

Egy másik, Európán kívül engedélyezett alfa-moroktokog készítmény eltérő hatáserelességgel rendelkezik, melyet egy olyan gyártói standard alkalmazásával határoztak meg, amelyet a WHO Nemzetközi Standardhoz kalibráltak „one-stage” véralvadási vizsgálattal. Ezen termék kereskedelmi neve XYNTHA. A hatáserelesség meghatározásához alkalmazott módszerekbeli különbségnek tulajdoníthatóan 1 NE XYNTHA („one-stage” módszerrel kalibrált) megközelítően 1,38 NE ReFacto AF-fel (kromogén módszerrel kalibrált) ekvivalens. Ha egy XYNTHA-val kezelt betegnek ReFacto AF-et írnak fel, a kezelőorvos a dózisbeállítást a VIII-as faktor kiegyenlítő érték segítségével kivitelezheti.

Kezelési sémájuk alapján a haemophilia A-ban szenvedő betegeknek javasolni kell, hogy megfelelő mennyiségű VIII-as faktor készítményt vigyenek magukkal, ha utaznak. A betegnek javasolni kell, hogy konzultáljon orvosával utazás előtt.

Igény szerint végzett kezelés

A szükséges VIII-as faktor dózis kiszámítása azon az empirikus megfigyelésen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 NE VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel emeli. A beadandó dózis az alábbi képlet segítségével határozható meg:

Szükséges egységek (NE) = testtömeg (kg) × a szükséges VIII-as faktorszint-emelkedés (% vagy NE/dl) × 0,5 (NE/kg / NE/dl), ahol a NE/dl-enkénti 0,5 NE/kg a VIII-as faktor infúziót követően általában megfigyelt hasznosulás (recovery) reciproka.

A szükséges mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az egyéni klinikai hatásosság alapján kell meghatározni.

Az alábbi vérzéssel járó esetekben a VIII-as faktor aktivitás a szükséges időtartamban nem csökkenhet az adott plazmaszintek (a normális szint %-ában vagy NE/dl-ben kifejezve) alá. Az alábbi táblázat a vérzéssel járó esetekben, illetve műtét során alkalmazandó adagolás meghatározásához használható útmutatóként:

A vérzés foka/ a műtéti beavatkozás típusa	A szükséges VIII-as faktorszint (% vagy NE/dl)	A dózisok alkalmazási gyakorisága (óra)/ a kezelés időtartama (napok)
Vérzés		
Kezdődő haemarthrosis, izom- vagy szájüregi vérzés	20-40	12-24 óránként ismételni. Legalább 1 napig, amíg a vérzéses epizód, amit a fájdalom jelez, meg nem szűnik, vagy a gyógyulás meg nem indul.
Jelentős haemarthrosis, izombevérzés vagy haematoma	30-60	12-24 óránként ismételt infúzió 3-4 napig vagy tovább, amíg a fájdalom és az akut mozgászavar nem javul.
Életveszélyes vérzések	60-100	8-24 óránként ismételt infúzió, a veszély elmúltáig.
Műtét		
Kisebb műtétek, beleértve a foghúzást is	30-60	24 óránként, de legalább egy napig, amíg a vérzés meg nem szűnik.
Nagy műtétek	80-100 (a pre- és a posztoperatív időszakban)	Az infúzió ismétlése 8-24 óránként, az adekvát sebgyógyulásig, majd a VIII-as faktor aktivitást ezt követően még legalább 7 napig 30-60%-os szinten (NE/dl) kell tartani.

Profilaxis

Súlyos haemophilia A esetén a vérzés hosszútávú profilaxisára a szokásos adag 20-40 NE VIII-as faktor/ttkg, 2-3 naponként adva. Egyes esetekben, különösen fiatalok körében gyakoribb adagolásra, vagy nagyobb dózisok adására lehet szükség.

Gyermekek és serdülők

A fiatalabb (6 éven aluli) gyermekek ReFacto AF-fel történő kezelése során a felnőttek, illetve idősebb gyermekek kezelésekor alkalmazott relatív dózisonál magasabb adagokra lehet szükség (lásd 5.2 pont).

Idősek

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be 65 éves és ennél idősebb betegeket. Általánosságban elmondható, hogy az idős betegek dózisának megválasztását személyre szabottan kell elvégezni.

Vese- vagy májkárosodás

A vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél történő dózismódosítást klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A ReFacto AF néhány perces intravénás infúzió formájában alkalmazandó, a liofilizált injekcióhoz való por (mellékelt) 9 mg/ml (0,9%)-os nátrium-klorid oldatban történő feloldását követően. A beadás sebességét a beteg közérzete alapján kell meghatározni.

Javasolt, hogy a nem egészségügyi szakképzettségű személyek megfelelő képzésben részesüljenek a termék beadásáról.

A beadást megelőző feloldásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert allergiás reakció hörsögfehérjével szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A betegek felragaszthatják az injekciós üvegen vagy előretöltött fecskendőn található eltávolítható címkék egyikét a gyártási szám betegnaplóban történő dokumentálása vagy bármilyen mellékhatás jelentése céljából.

Túlérzékenység

A ReFacto AF-fel allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg. A gyógyszer nyomokban hörsögfehérjéket tartalmaz. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a túlérzékenység tüneteinek megjelenése esetén azonnal hagyják abba a gyógyszer alkalmazását, és forduljanak kezelőorvosukhoz. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről, úgymint csalánkiütés, generalizált urticaria, mellkasi szorító érzés, sípoló légzés, hypotensio és anaphylaxia.

Sokk esetén az ilyen esetben alkalmazandó standard orvosi kezelést kell végrehajtani.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos; a kockázat az expozíció első 50 napján a legmagasabb, de az egész élet során fennmarad, habár nem gyakori.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az alacsony titerű inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Hatástalanságról szóló jelentések

Főként a profilaxisban részesülő betegeknél számoltak be a klinikai vizsgálatok és a ReFacto posztmarketing időszaka során hatástalanságról. Ezt a hatástalanságot a vizsgált ízületbe történő bevérzés, egy másik ízületbe történt bevérzés, vagy a beteg azon szubjektív érzése alapján állapították

meg, hogy újabb vérzése alakult ki. ReFacto AF rendelésekor a megfelelő terápiás válasz biztosítása érdekében nagyon fontos, hogy minden beteg esetén egyénileg állapítsák meg, és ellenőrizzék a dózist (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis események

A cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a VIII-as faktorral végzett szubsztitúciós terápia növelheti a cardiovascularis kockázatot.

Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Ha centrális vénás kanül alkalmazására van szükség, figyelembe kell venni az ezzel kapcsolatos szövődmények kockázatát, úgymint helyi fertőzések, bacteriaemia és thrombosis a kanül helyén (lásd 4.8 pont).

Nátrium tartalom

A feloldást követően ez a készítmény 1,27 mmol (vagy 29 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként vagy előretöltött fecskendőként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,5%-ának felnőtteknél. A betegek testtömegétől és a ReFacto AF adagolásától függően a betegek több injekciós üvegnyi vagy előretöltött fecskendőnyi adagot is kaphatnak. Ezt figyelembe kell venni, ha a beteg alacsony nátriumtartalmú étrendet követ.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem érkezett jelentés rekombináns VIII-as alvadási faktort tartalmazó készítmények és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásról.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek a VIII-as faktorral, ezért a fertilitásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Mivel a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, ezért a VIII-as faktor terhesség, illetve szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen javallott.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ReFacto AF nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Nem gyakran a ReFacto-val szembeni túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotensiót, levertséget, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progrediálhat (lásd 4.4 pont).

Nyomokban hörsögprotein lehet jelen a ReFacto AF-ben. Nagyon ritkán hörsögfehérje elleni antitestek kialakulását figyelték meg, klinikai következmények nélkül. Egy ReFacto-val végzett vizsgálatban 113, korábban már kezelt beteg közül 20 betegnél (18%) növekedett meg az anti-CHO antitesttiter, ami nem járt semmilyen nyilvánvaló klinikai hatással.

VIII-as faktorral – így például a ReFacto AF-el – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegeknél neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése esetén ez az

állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült. A gyakoriságokat a következő megállapítás szerint értékelték: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). A táblázat a ReFacto vagy a ReFacto AF klinikai vizsgálataiban jelentett mellékhatásokat sorolja fel. A gyakoriságok az összes kiváltó ok kezelésének hatására kialakult nemkívánatos eseményeken alapulnak, 765 vizsgálati alany összesített klinikai vizsgálati eredményei figyelembevételével.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerek szerinti osztályozás	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor inhibitorok megjelenése (előzetesen nem kezelt betegek)*		VIII-as faktor inhibitorok megjelenése (előzetesen kezelt betegek)* ⁺
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés	Perifériás neuropathia; álmoság; az ízérzet zavara
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Angina pectoris; tachycardia; palpitatio
Érbetegségek és tünetek		Vérzés; haematoma	Hipotónia; thrombophlebitis; bőrpír
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés		Dyspnoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés; hányás; hasi fájdalom; émelygés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria; bőrkirütés; pruritus	Hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Hidegrázás; a kanül helyével kapcsolatos szövődmények	Asthenia; az alkalmazás helyén fellépő reakció; az alkalmazás helyén fellépő fájdalom; gyulladás az alkalmazás helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Antitest-pozitivitás; pozitivitás VIII-as faktor elleni antitestekre	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz; emelkedett alanin-aminotranszferáz; emelkedett bilirubin; emelkedett kreatin-foszfokináz vérszint

* A gyakoriság az összes VIII-as faktor-készítménnyel végzett vizsgálaton alapul, beleértve a súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeket is

Gyermekek és serdülők

A ReFacto AF kezeléssel valószínűsíthetően összefüggésben fellépő cystát jelentettek egy esetben, egy 11 éves betegnél; és egy esetben zavarodottságként leírt eseményt egy 13 éves betegnél.

A ReFacto AF biztonságosságát korábban már kezelt felnőttek és korábban már kezelt gyermekek és serdülők (egy vizsgálatban $n = 18$, életkor: 12-16 év és egy szupportív vizsgálatban $n = 49$, életkor: 7-16 év) részvételével végzett vizsgálatokban tanulmányozták, amelyek tendenciája azt mutatja, hogy a 7-16 éves gyermekeknél gyakrabban fordulnak elő mellékhatások, mint a felnőtteknél. Gyermekekre vonatkozóan további biztonságossági tapasztalatokat gyűjtöttek előzetesen már kezelt ($n = 18$, életkor: < 6 év és $n = 19$, életkor: $6 - < 12$ év) és előzetesen nem kezelt ($n = 23$, életkor: < 6 év) betegeket egyaránt felölelő vizsgálatok révén, amelyek a felnőtt betegeknél megfigyelthez hasonló biztonságossági profilt támasztanak alá.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Rekombináns VIII-as alvadási faktor készítmények túlادagolásának tüneteiről nem érkezett jelentés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek, VIII-as véralvadási faktor;
ATC kód: B02BD02

A ReFacto AF rekombináns B-domain hiányos VIII-as véralvadási faktort (alfa-moroktokogot) tartalmaz. Ez egy glikoprotein, amelynek molekulatömege megközelítőleg 170 000 Da, és 1438 aminosavból áll. A ReFacto AF funkcionális jellemzői hasonlóak az endogén VIII-as faktoréhoz. A haemophilia A-ban szenvedő betegek VIII-as faktor aktivitása nagymértékben lecsökkent, ezért szubsztitúciós kezelésre van szükség.

Haemophiliás betegbe infundálva a VIII-as faktor a vérkeringésben jelenlévő von Willebrand faktorthoz kötődik.

Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként működik, ami gyorsítja a X-es faktor aktivált X-es faktorrá történő átalakulását. Az aktivált X-es faktor a protrombint trombinná alakítja át. Ezután a trombin a fibrinogént alakítja fibrinné, és kialakul a véralvadék. A haemophilia A nemhez kötött örökletes véralvadási rendellenesség, a VIII:C faktor csökkent szintje következtében alakul ki, ami spontán módon vagy balesetek, illetve műtéti trauma hatására kialakuló profúz vérzésekhez vezet az ízületekben, izmokban vagy a belső szervekben. A szubsztitúciós kezelés növeli a VIII-as faktor plazmaszintjét, így lehetővé teszi a faktorhiány átmeneti korrekcióját és a vérzékenységi hajlam csökkenését.

Klinikai hatásosság

Az alábbi táblázat a ReFacto AF 12 évesnél fiatalabb betegek körében végzett vizsgálataiból származó, előzetesen nem kezelt és előzetesen már kezelt betegek adatait hasonlítja össze.

Alkalmazási és hatásossági eredmények gyermekgyógyászati populációban

	Előzetesen már kezelt betegek < 6 év	Előzetesen már kezelt betegek 6 – < 12 év	Előzetesen nem kezelt betegek < 6 év
Testtömeg szerinti adag (NE/kg) profilaktikus infúzióként ^a medián (min., max.)	N = 14 36 NE/kg (28, 51)	N = 13 32 NE/kg (21, 49)	N = 22 46 NE/kg (17, 161)
Teljes, egy évre vetített vérzési gyakoriság, minden vizsgálati alany ^b medián (min., max.)	--	--	N = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Teljes egy évre vetített vérzési gyakoriság a kiinduláskor igény szerinti adagolási rendet követő vizsgálati alanyoknál ^c medián (min., max.)	N = 5 41,47 (1,6, 50,6)	N = 9 25,22 (0,0, 46,6)	--
Teljes egy évre vetített vérzési gyakoriság a kiinduláskor profilaktikus adagolási rendet követő vizsgálati alanyoknál ^c medián (min., max.)	N = 13 1,99 (0,0, 11,2)	N = 9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Testtömeg szerinti adag (NE/kg) vérzési epizódokként a vérzés kezelésére medián (min., max.)	N = 13 35 NE/kg (28, 86)	N = 14 33 NE/kg (17, 229)	N = 21 55 NE/kg (11, 221)
≤ 2 infúzióval sikeresen kezelt vérzések %-os aránya	98,7%	98,8%	96,7%

^a A vizsgálat során felírt ReFacto AF adagját és alkalmazásának gyakoriságát a vizsgálóorvos határozta meg a helyi standard kezelésnek megfelelően.

^b Az előzetesen nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat résztvevőinek nem kellett rendszeres, folytonos profilaktikus kezelést követniük, mindazonáltal egy fő kivétellel (akit csak igény szerint kezeltek) a résztvevők többsége rendszeresen kapott profilaktikus infúziókat. Többen is igény szerinti infúziókkal kezdték meg a terápiát, a részvétel során azonban profilaktikus kezelésre váltottak, néhányuknál pedig csak szórványosan alkalmaztak profilaktikus infúziókat.

^c Az előzetesen már kezelt betegekkel végzett vizsgálat résztvevői kiinduláskor bejelentették a náluk alkalmazott FVIII-kezelési módot (profilaxis vagy igény szerint végzett), ugyanakkor nem volt a vizsgálati részvétel feltétele ezen kezelési mód fenntartása. A vizsgálat során felírt ReFacto AF adagját és alkalmazásának gyakoriságát a vizsgálóorvos határozta meg, a helyi ellátási szabványoknak megfelelően.

Megjegyzendő, hogy az egy évre vetített vérzési gyakoriság nem összehasonlítható a különböző faktorkoncentrátumok és a különböző klinikai vizsgálatok között.

Immuntolerancia-indukció

Immuntolerancia-indukcióval (ITI) kapcsolatos adatokat olyan haemofília A-ban szenvedő betegektől gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII-as faktorról szemben. Korábban nem kezelt betegeket ReFacto-val végzett pivotális vizsgálat részeként 25 beteg immuntolerancia-indukciós adatait vizsgálták (15 magas titerű, 10 alacsony titerű). Ebből a 25 betegből 20-nak csökkentek az inhibitor-titerük 0,6 BU/ml alá, akik közül 11 beteg 15, a vizsgálat kezdetén magas titerű (≥ 5 BU/ml) beteg közül és 9 beteg 10, a vizsgálat kezdetén alacsony titerű beteg közül került ki. 6 beteg közül, akiknél alacsony titerben jelentek meg az inhibitorok, és nem kaptak immuntolerancia-indukciós kezelést, hasonló titercsökkenések mutatkoztak. Az eredményekről hosszú távú adatok nem állnak rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbi táblázatban feltüntetett farmakokinetikai paraméterek egy 18, korábban már kezelt betegen ReFacto-val és plazma eredetű FVIII koncentrátummal, kromogén szubsztát mérési módszer alkalmazásával (lásd 4.2 pont) végzett, kereszttezett elrendezésű vizsgálatából származnak.

A ReFacto farmakokinetikai paraméterei korábban kezelt, Haemophilia A-ban szenvedő betegeknél			
Farmakokinetikai paraméter	Átlag	SD	Medián
AUC _{0-t} (NE-h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
Clearance (ml/h/kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Hasznosulás (NE/dl növekmény FVIII:C kifejezve, per beadott VIII-as faktor (NE/kg-ban))	2,4	0,38	2,5

Rövidítések: AUC_t = a plazma koncentráció-idő görbe alatti terület a 0-tól az utolsó mérhető koncentrációig; t_{1/2} = felezési idő; CL=clearance; FVIII:C = FVIII aktivitás; MRT= átlag tartózkodási idő

Egy vizsgálatban, ahol a ReFacto AF és a ReFacto potenciáját, valamint plazma mintában mért FVIII aktivitását mérték, a ReFacto AF bioekvivalensnek bizonyult a ReFacto-val. A legkisebb négyzet geometriai átlagainak aránya a hasznosulásra 100,6%, az AUC_t-re 99,5% és az AUC_∞-re (a plazma koncentráció-idő görbe a 0-tól a végtelenig) 98,1% volt. A ReFacto AF és ReFacto geometriai átlagainak arányai esetén a megfelelő 90%-os megbízhatósági intervallumok a 80% - 125% közötti bioekvivalencia tartományon belül voltak, ami a ReFacto AF és ReFacto bioekvivalenciáját bizonyítja.

Egy kereszttezett elrendezésű farmakokinetikai vizsgálatban ReFacto AF farmakokinetikai paramétereit 25 korábban már kezelt (≥ 12 éves életkorú) betegnél, ismételt alkalmazás mellett határozták meg a kiindulási időpontban, majd hat hónapon át. Az 6. hónap / kiindulási időpont farmakokinetikai paraméterei esetében a legkisebb négyzet geometriai átlagainak aránya a hasznosulásra 107%, az AUC_t-re 100% és az AUC_∞-re 104% volt. A 6. hónap / kiindulási állapot fenti farmakokinetikai paraméterei geometriai átlagainak arányai esetén a megfelelő 90%-os megbízhatósági intervallumok a 80% - 125% közötti bioekvivalencia tartományon belül voltak. Ez azt bizonyítja, hogy a ReFacto AF farmakokinetikai paramétereinek változásai nem időfüggőek.

Ugyanebben a vizsgálatban, ahol a ReFacto AF és a teljes lánchosszúságú, rekombináns VIII-as faktor (FLrFVIII) komparator potenciáját és plazma mintában mért FVIII aktivitását mérték, a ReFacto AF-ről a standard bioekvivalencia módszer felhasználásával, 30, korábban már kezelt (≥ 12 éves életkorú) betegnél, a „one-stage” véralvadási vizsgálattal kimutatták, hogy farmakokinetikailag egyenértékű a teljes lánchosszúságú, rekombináns VIII-as faktor (FLrFVIII) komparator hatóanyaggal.

A ReFacto farmakokinetikai paramétereit korábban nem kezelt betegeknek a kromogén tartalom-meghatározási módszerrel vizsgálták. E betegeknek ($n=59$; medián életkor $10\pm 8,3$ hónap) a ReFacto átlagos hasznosulása (recovery) a 0. héten $1,5\pm 0,6$ NE/dl per NE/kg ($0,2-2,8$ NE/dl per NE/kg tartományban) volt, amely alacsonyabb volt, mint amit a ReFacto-t kapott, korábban nem kezelt betegeknek mértek a 0. héten (átlagos hasznosulás: $2,4\pm 0,4$ NE/dl per NE/kg ($1,1-3,8$ NE/dl per NE/kg)). A korábban nem kezelt betegeknek az átlagos hasznosulás időközben stabil volt (2 éves időszak alatt 5 vizsgálat), és $1,5-1,8$ NE/dl per NE/kg érték között mozgott. Egy 44, korábban nem kezelt beteg adatait felhasználó populáció farmakokinetikai modell $8,0\pm 2,2$ óra átlagos becsült felezési időt eredményezett.

A ReFacto AF egyik, 19 előzetesen nem kezelt beteg részvételével végzett vizsgálatában a 17, 28 napos és 2 évesnél fiatalabb korú gyermek vizsgálatának kezdetén mért hasznosulás $1,32 \pm 0,65$ NE/dl per NE/kg, a 2, 2 – < 6 éves gyermeknek pedig $1,7$ és $1,8$ NE/dl per NE/kg volt. Leszámítva azokat az eseteket, amelyekben inhibitorok kialakulását észlelték, az átlag hasznosulás stabil volt az idő függvényében (6 vizit egy 2 éves időszak alatt), az egyéni értékek pedig 0-tól (inhibitor jelenlétében) $2,7$ NE/dl per NE/kg-ig terjedtek.

Az alábbi táblázat a ReFacto AF 37, előzetesen már kezelt gyermekgyógyászati beteggel végzett vizsgálatában 50 NE/kg dózist követően mért farmakokinetikai paramétereit mutatja be.

FVIII farmakokinetikai paraméterek átlaga $\pm$ szórása egyszeri 50 NE/kg dózist követően előzetesen már kezelt gyermekgyógyászati betegeknek		
PK paraméter	Résztvevők száma	Átlag ^a $\pm$ szórás
Hasznosulás, NE/dl per NE/kg		
< 6 éves kor	17	$1,7 \pm 0,4$
6 – < 12 éves kor	19	$2,1 \pm 0,8$
C_{max} , NE/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , NE·h/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Mértani átlag (mértani CV%) mindegyiknél, kivéve: számtani átlag $\pm$ SD a növekvő hasznosulás és a $t_{1/2}$ esetén.

^b Csak 6 – < 12 éves korú betegek.

Rövidítések: C_{max} , maximális megfigyelt plazmakoncentráció; CV, variációs együttható; AUC_{inf} , a plazmakoncentráció–idő profil alatti terület nulla időponttól a végtelenig extrapolálva; $t_{1/2}$, terminális felezési idő; CL, clearance; V_{ss} , megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.

A karcinogenitási potenciállal, valamint a reprodukciós toxicitással kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Szacharóz

Kalcium-klorid-dihidrát

L-hisztidin

Poliszorbát 80
Nátrium-klorid

Oldószer
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, beleértve más infúziós oldatokat is.

Kizárólag a mellékelt infúziós szerelék alkalmazandó, mivel terápiás kudarc fordulhat elő annak következtében, hogy az emberi VIII-as véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületére adszorbeálódhat

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A készítmény egyszeri, legfeljebb 3 hónapos időtartamra, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) történő tárolásra kivehető a hűtött tárolásból. Ezen a szobahőmérsékleten való tárolási időszak végén a készítményt tilos újra hűtve tárolni, hanem vagy fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

Feloldás után

Az előkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását legfeljebb 25 °C-ig terjedő hőmérsékleti értékeknél 3 órás időtartamra igazolták.

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

A termék nem tartalmaz tartósítószert, és a feloldott terméket azonnal, vagy legkésőbb a feloldást követő 3 órán belül fel kell használni. Minden ettől eltérő feloldást követő tárolási időért vagy tárolási körülményért a felhasználó a felelős.

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

A termék nem tartalmaz tartósítószert, és a feloldott terméket azonnal, vagy legkésőbb a feloldást vagy a szürke kupak eltávolítását követő 3 órán belül fel kell használni. Minden ettől eltérő feloldást követő tárolási időért vagy tárolási körülményért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Hűtve (2 °C-8 °C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a készítményt tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE por (butil) gumidugóval és (alumínium) lepattintható zárókupakkal ellátott 10 ml-es (1. típusú) injekciós üvegben, valamint 4 ml oldószer (butil) gumidugattyúval, (butil) védősapkával ellátott előretöltött fecskendőben (1. típusú üveg), , továbbá

egy steril injekciós üveg feltét oldat-előkészítő eszköz, egy steril infúziós szerelék, alkoholos törlőkendők, ragtapasz és gézpárna.

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE liofilizált por a butil gumidugattyúkkal és kupakkal ellátott előretöltött fecskendő (I-es típusú üveg) felső rekeszében és 4 ml oldószer az előretöltött fecskendő alsó rekeszében, egy dugattyúrúd az összeszereléshez, egy légáteresztő polipropilén steril védősapka, egy steril infúziós szerelék, alkoholos törlőkendők, ragtapasz és gézpárna.

Kiszerezés: 1 db.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Az injekciós üveg feltét oldat-előkészítő eszközt használva fel kell oldani a liofilizált port oldatos injekcióhoz a mellékelt, előretöltött fecskendőben lévő 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatban. Óvatosan, körkörösén kell mozgatni az injekciós üveget mindaddig, míg a por teljes mennyisége fel nem oldódik. A feloldásra és beadásra vonatkozó további információkért lásd a Betegtájékoztató 3. pontját.

A feloldást követően az oldatot a fecskendőbe kell viasztaszívni. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak és színtelennek kell lennie. Az oldatot meg kell semmisíteni, ha látható szilárd részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg.

ReFacto AF 250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2000 NE, 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

Az előretöltött fecskendő felső rekeszében lévő liofilizált port az előretöltött fecskendő alsó rekeszében lévő [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid] oldattal fel kell oldani. Óvatosan, körkörösén kell mozgatni az előretöltött fecskendőt mindaddig, míg a por teljes mennyisége fel nem oldódik. A feloldásra és beadásra vonatkozó további információkért lásd a Betegtájékoztató 3. pontját.

A feloldást követően az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak és színtelennek kell lennie. Az oldatot meg kell semmisíteni, ha látható szilárd részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg benne.

Az előkészítést követően poliszorbát-80-at tartalmaz, amely megnöveli a di-(2-etil-hexil)-ftalát (DEHP) kivonat arányát a PVC-ből (polivinil klorid). Ezt figyelembe kell venni a termék elkészítésénél és alkalmazásánál, beleértve a PVC tartályban az előkészítést követően eltöltött időt. Fontos a 6.3 pontban megadott ajánlások szoros követése.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. április 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Lindhagengatan 133
SE-11276 Stockholm
Svédország

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

REFACTO AF DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa-moroktokog
(rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE alfa-moroktokog (kb. 62,5 NE/ml a feloldás után).

1 injekciós üveg: 500 NE alfa-moroktokog (kb. 125 NE/ml a feloldás után).

1 injekciós üveg: 1000 NE alfa-moroktokog (kb. 250 NE/ml a feloldás után).

1 injekciós üveg: 2000 NE alfa-moroktokog (kb. 500 NE/ml a feloldás után).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz
kalcium-klorid-dihidrát
L-hisztidin
poliszorbát 80
nátrium-klorid
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg 250 NE alfa-moroktokoggal

1 injekciós üveg 500 NE alfa-moroktokoggal

1 injekciós üveg 1000 NE alfa-moroktokoggal

1 injekciós üveg 2000 NE alfa-moroktokoggal

1 előretöltött fecskendő 4 ml oldószerrel

1 injekciós üveg feltét

1 steril infúziós szerelék

2 alkoholos törlőkendő

1 ragtapasz

1 géz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást követő intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI
--

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A készítmény a lejárat időn túl nem alkalmazható.

A feloldást követően azonnal, illetve 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A ReFacto AF egyszeri alkalommal, legfeljebb 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on). A szobahőmérsékleten történt tárolást követően a készítményt nem lehet újból hűtve tárolni.

A hűtőszekrényből való kivétel időpontja:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

Minden fel nem használt, feloldott oldatot meg kell semmisíteni.

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A REFACTO AF INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa-moroktokog
(rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A REFACTO AF OLDÓSZERÉT TARTALMAZÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a ReFacto AF-hez

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást követő iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

3. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 ml 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot tartalmaz.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

ReFacto AF 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

alfa-moroktokog

(rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 előretöltött fecskendő: 250 NE alfa-moroktokog (kb. 62,5 NE/ml a feloldás után).

1 előretöltött fecskendő: 500 NE alfa-moroktokog (kb. 125 NE/ml a feloldás után).

1 előretöltött fecskendő: 1000 NE alfa-moroktokog (kb. 250 NE/ml a feloldás után).

1 előretöltött fecskendő: 2000 NE alfa-moroktokog (kb. 500 NE/ml a feloldás után).

1 előretöltött fecskendő: 3000 NE alfa-moroktokog (kb. 750 NE/ml a feloldás után).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegájékoztatót.

Szacharóz

kalcium-klorid-dihidrát

L-hisztidin

poliszorbát 80

nátrium-klorid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben FuseNGo

1 db előretöltött fecskendő (a felső rekeszben 250 NE por, az alsó rekeszben 4ml oldószer)

1 db előretöltött fecskendő (a felső rekeszben 500 NE por, az alsó rekeszben 4ml oldószer)

1 db előretöltött fecskendő (a felső rekeszben 1000 NE por, az alsó rekeszben 4ml oldószer)

1 db előretöltött fecskendő (a felső rekeszben 2000 NE por, az alsó rekeszben 4ml oldószer)

1 db előretöltött fecskendő (a felső rekeszben 3000 NE por, az alsó rekeszben 4ml oldószer)

1 db dugattyúrúd

1 db steril infúziós szerelék

2 db alkoholos törlőkendő

1 db ragtapesz

1 db gézpárna
1 db légáteresztő steril védősapka

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A feloldást követően vagy a kétrekeszes előretöltött fecskendő szürke gumi védősapkájának eltávolítása után 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A ReFacto AF egyszeri alkalommal, legfeljebb 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on). A szobahőmérsékleten történt tárolást követően a készítményt nem lehet újból hűtve tárolni.

A hűtőszekrényből való kivétel időpontja:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/103/009

EU/1/99/103/006

EU/1/99/103/007

EU/1/99/103/008

EU/1/99/103/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ReFacto AF 250

ReFacto AF 500

ReFacto AF 1000

ReFacto AF 2000

ReFacto AF 3000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

ReFacto AF 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa-moroktokog
(rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE alfa-moroktokog egyszeri iv. alkalmazásra.

500 NE alfa-moroktokog egyszeri iv. alkalmazásra.

1000 NE alfa-moroktokog egyszeri iv. alkalmazásra.

2000 NE alfa-moroktokog egyszeri iv. alkalmazásra.

3000 NE alfa-moroktokog egyszeri iv. alkalmazásra.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa-moroktokog (rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ReFacto AF és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ReFacto AF alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni ReFacto AF-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ReFacto AF-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ReFacto AF és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ReFacto AF hatóanyaga az alfa-moroktokog, egy VIII-as humán véralvadási faktor. A VIII-as faktor jelenléte szükséges a vérben az alvadáshoz, és megállítja a vérzést. Hemofília A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél ez hiányzik vagy nem működik megfelelően.

A ReFacto AF a hemofília A-ban szenvedő felnőtteknél és gyermeknél (beleértve az újszülötteket is) fellépő vérzések elállítására és megelőzésére (profilaxisára) szolgál.

2. Tudnivalók a ReFacto AF alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ReFacto AF-et:

- ha allergiás az alfa-moroktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hirsőgeredetű fehérjékre.

Ha nem biztos ezekben, kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ReFacto AF alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha allergiás reakciót észlel. Az allergiás reakciók jelei közé tartozik a légzési nehézség, a légszomj, a csalánkiütések, a viszketés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés és az alacsony vérnyomás. Az anafilaxiás sokk súlyos allergiás reakció, amely nyelési és/vagy légzési

nehézséget okozhat, illetve kipirulhat és felduzzadhat az arc és/vagy a kéz. Ha e jelek bármelyike előfordul, azonnal állítsa le az infúziót és lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, vagy kérjen sürgősségi ellátást. Súlyos allergiás reakciók esetén másfajta kezelést kell mérlegelni.

- az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtsen a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem kontrollálható Önnél, illetve gyermekénél a ReFacto AF-el, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- ha vérzése nem szűnik meg, ahogy azt várni lehetne, azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, vagy kérjen sürgősségi ellátást.

Egyéb gyógyszerek és a ReFacto

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ReFacto AF nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A ReFacto AF nátriumot tartalmaz

Feloldást követően a ReFacto AF 1,27 mmol (vagy 29 mg) nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,5%-ának felnőtteknél. Az Ön testtömegétől és ReFacto AF adagjától függően több injekciós üvegnyi adagot is kaphat. Ezt figyelembe kell venni, ha alacsony sótartalmú étrendet követ.

3. Hogyan kell alkalmazni a ReFacto AF-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A ReFacto AF-kezelést olyan orvosnak kell elindítania, aki jártas a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében. Kezelőorvosa dönti el a ReFacto AF Önnél alkalmazott adagját. Ez az adag és a kezelés időtartama az Ön VIII-as faktorpótló kezeléssel kapcsolatos egyéni igényétől függ. A ReFacto AF-et az Ön egyik vénájába adják be. A beadás több percig tart. Maga a beteg, illetve a gondviselője is beadhatja a ReFacto AF injekciót, amennyiben erre megfelelő képzést kaptak.

A kezelés során kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja a ReFacto AF Önnél alkalmazott adagját.

Utazás előtt beszéljen kezelőorvosával. Önnek a tervszerű kezeléshez elegendő mennyiségű VIII-as faktort kell magával vinnie az utazásra.

Ajánlott, hogy minden alkalommal, amikor ReFacto AF-et használ, jegyezze fel a dobozon olvasható nevet és a termék gyártási számát. Használhatja az injekciós üvegen található eltávolítható címkék

egyikét a gyártási szám betegnaplójában történő dokumentálása vagy bármilyen mellékhatás jelentése céljából.

Feloldás és beadás

Az alábbi műveletek útmutatóként szolgálnak a ReFacto AF feloldásához és beadásához. A betegeknek követniük kell kezelőorvosainak a készítmény feloldására és beadására vonatkozó konkrét utasításait.

A feloldáshoz kizárólag a dobozban mellékelt előretöltött fecskendőt használja. A beadáshoz egyéb steril, egyszerhasználatos fecskendők is használhatók.

A ReFacto AF-et intravénás (iv.) infúzió formájában kell beadni, miután az oldatos injekcióhoz való liofilizált port a mellékelt fecskendőben lévő oldószerrel [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat] feloldották. A ReFacto AF nem keverhető más infúziós oldatokkal.

Mindig mosson kezet, mielőtt hozzáfogna az oldat alábbiakban ismertetett feloldási és beadási folyamatához.

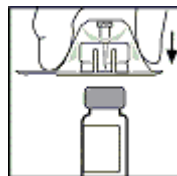
A feloldási folyamat során aszeptikus (vagyis tiszta és baktériummentes) technikát kell használni.

Feloldás:

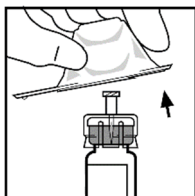
1. Hagyja, hogy a liofilizált ReFacto AF-et tartalmazó injekciós üveg és az előretöltött oldószeres fecskendő szobahőmérsékletre melegedjen.
2. Vegye le a ReFacto AF-et tartalmazó injekciós üveg műanyag lepattintható kupakját, hogy a gumidugó közepe láthatóvá váljon.



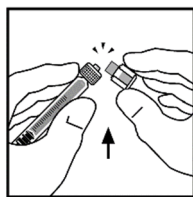
3. A mellékelt alkoholos törölkendővel vagy más fertőtlenítő oldattal törölje le az injekciós üveg tetejét, és hagyja, hogy megszáradjon. Tisztítás után ne érjen a gumidugóhoz és ne hagyja, hogy az bármilyen más felülethez hozzáérjen.
4. Húzza le az átlátszó műanyag injekciós üveg feltét csomagolásának fedelét. A feltétet ne vegye ki a csomagolásból.
5. Helyezze az injekciós üveget sima felületre. A feltét csomagolását tartva, helyezze az injekciós üveg feltétet az injekciós üveg fölé. Határozott mozdulattal nyomja lefelé, míg a feltét rá nem illeszkedik az injekciós üveg tetejére, miközben a feltét túje áthatol az injekciós üveg dugóján.



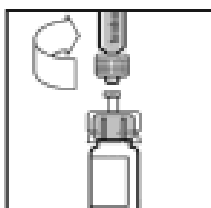
6. Emelje le a csomagolást a feltétről és semmisítse meg.



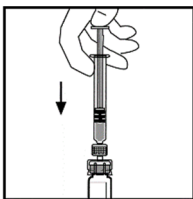
7. A dugattyút az oldószeres fecskendőhöz kell illeszteni úgy, hogy a fecskendő dugójában lévő nyílásba helyezi, benyomja és becsavarozza addig, amíg szilárdan áll a dugóban.
8. Törje le a perforációnál a garanciazáras, műanyag védősapkát az oldószeres fecskendő hegyéről úgy, hogy a kupakot ide-oda hajlítgatja, amíg a perforáció eltörik. Ne érjen a védősapka belsejéhez vagy a fecskendő hegyéhez. A védősapkát esetleg még vissza kell helyeznie (amennyiben az elkészített ReFacto AF-et nem használja fel azonnal), ezért tegye azt félre, a tetejére állítva.



9. Helyezze az injekciós üveget sima felületre. Csatlakoztassa az oldószeres fecskendőt az injekciós üveg feltéthez úgy, hogy a fecskendő hegyét a feltét nyílásába helyezi, miközben határozott mozdulattal nyomja és az óramutató járásával megegyező irányban forgatja a fecskendőt a csatlakozásig.



10. A dugattyút lassan lefelé nyomva fecskendezze az oldószer teljes mennyiségét a ReFacto AF injekciós üvegbe.



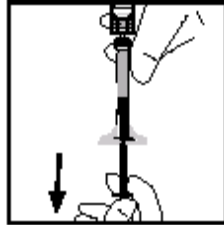
11. A még a feltéhez kapcsolódó fecskendővel együtt **óvatosan** forgassa körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik.



12. Beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni a kész oldatot, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak és szintelennek kell lennie.

Megjegyzés: amennyiben Ön egynél több ReFacto AF injekciós üveget használ fel egy infúzióhoz, minden egyes injekciós üveget a fenti utasításnak megfelelően kell elkészíteni. Az oldószeres fecskendőt - az injekciós üveg feltétet a helyén hagyva - le kell venni, és egyetlen, nagyobb „luer lock” fecskendőt kell használni minden egyes injekciós üveg feloldott tartalmának felszívására.

13. Miután biztosította, hogy a fecskendő dugattyúja továbbra is teljesen le van nyomva, fordítsa meg az injekciós üveget és az oldat teljes mennyiségét lassan szívja fel a fecskendőbe.



14. Óvatosan húzza és forgassa a fecskendőt az óramutató járásával ellentétes irányba, és válassza le a fecskendőt az injekciós üveg feltétről. Az injekciós üveget a hozzá csatlakozó feltéttel együtt semmisítse meg.

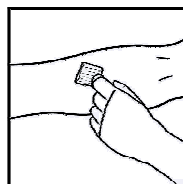
Megjegyzés: ha az oldatot nem használja fel azonnal, a fecskendő kupakját gondosan vissza kell helyezni. Ne érjen hozzá a fecskendő hegyéhez vagy a kupak belsejéhez.

A ReFacto AF oldatot azonnal, de legkésőbb a feloldást követő 3 órán belül fel kell használni. A feloldott ReFacto AF-et szobahőmérsékleten kell tartani beadás előtt.

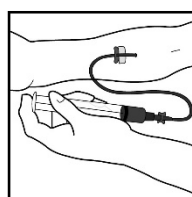
Alkalmazás (intravénás infúzió):

A Re Facto AF-et a készletben mellékelt infúziós szereléssel és az előretöltött oldószeres fecskendővel, vagy egy steril, egyszerhasználatos, műanyag „luer lock” fecskendővel kell beadni.

1. Csatlakoztassa a fecskendőt az infúziós szerelék „luer” végéhez.
2. Használjon érleszorító szalagot és készítse elő a beadás helyét a bőr készletben található alkoholos törlőkendővel való alapos letörlésével.



3. Vezesse be az infúziós szerelék csövének végén lévő tűt a vénájába, ahogyan azt a kezelőorvosa tanította, és távolítsa el az érleszorító szalagot. Távolítson el minden levegőt az infúziós csőből a fecskendőbe való visszaszívással. A feloldott készítményt több perc alatt kell intravénásan beadni. Kezelőorvosa megváltoztathatja az infúzió ajánlott sebességét, hogy kényelmesebbé tegye a beadást.



Kérjük, hogy a fel nem használt oldószert, a kiürült injekciós üvege(ke)t, valamint a használt tűket és fecskendőket orvosi hulladékok összegyűjtésére szolgáló megfelelő tartályba dobja, mivel ezek az anyagok másoknak sérülést okozhatnak, ha nem körültekintően semmisítik meg őket.

Ha az előírtnál több ReFacto AF-et alkalmazott

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a ReFacto AF alkalmazását

Ne hagyja abba a ReFacto AF kezelést anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha **súlyos, hirtelen kialakuló allergiás (anafilaxiás) reakciók** jelentkeznek, az injekció beadását **azonnal abba kell hagyni. Azonnal értesítse kezelőorvosát**, ha az allergiás reakciók alábbi, korai tüneteinek bármelyikét észleli:

- bőrkiütés, csalánkiütés, pörsenés, a test egészére terjedő viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzanata,
- légzési nehézség, sípoló lélegzés, mellkasi szorító érzés,
- általános rossz közérzet,
- szédülés és eszméletvesztés.

A súlyos tünetek, beleértve a légzési nehézséget és (csaknem bekövetkező) ájulást, azonnali sürgősségi kezelést igényelnek. A súlyos, hirtelen jelentkező allergiás (anafilaxiás) reakciók nem gyakoriak (100 betegből legfeljebb egy beteget érinthetnek).

Inhibitorok kialakulása

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknek ez a kockázat nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érint). Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből 1-nél több beteget érinthet):

- inhibitorok kialakulása olyan betegeknek, akiket azelőtt soha nem kezeltek VIII-as faktor készítményekkel
- fejfájás
- köhögés
- ízületi fájdalom
- láz

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés
- szédülés
- étvágycsökkenés, hasmenés, hányás, gyomorfájdalom, émelygés
- csalánkiütés, bőrkíütés, viszketés
- izomfájdalom
- hidegrázás, a kanül helyén fellépő reakciók
- bizonyos vértesztek a VIII-as faktor elleni antitestek szintjének megemelkedését mutathatják

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- inhibitor kialakulása olyan betegeknél, akiket korábban már kezeltek VIII-as faktor készítménnyel (100-ból 1 betegnél)
- súlyos allergiás reakciók
- zsibbadtság, álmoság, megváltozott ízérzet
- mellkasi fájdalom, gyors szívverés, szívdobogásérzés
- alacsony vérnyomás, vérröggel összefüggésbe hozható vénafájdalom és a vénák pirossága, kipirulás
- légszomj
- túlzott verejtékezés
- gyengeség, az alkalmazás helyén fellépő reakciók (köztük fájdalom)
- enyhén emelkedett szívizom-enzimszintek
- emelkedett májenzimszintek, emelkedett bilirubinszint

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ReFacto AF-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, illetve Felh. :) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C-8 °C) tárolandó és szállítandó. Az előretöltött oldószeres fecskendő károsodásának megelőzése érdekében nem fagyasztható!

Szükség esetén a gyógyszer az ilyen tárolásból egyszeri, legfeljebb 3 hónapos időtartamú, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) történő tárolásra kivehető. A szobahőmérsékleten való tárolás ezen időszakának végén a készítményt nem szabad újra hűtve tárolni, hanem vagy fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni. Jegyezze fel a külső csomagoláson azt a dátumot, amikor a ReFacto AF-et kivette a hűtőszekrényből és szobahőmérsékletű (legfeljebb 25 °C-os) helyre tette. Az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

Az előkészített oldatot a feloldást követő 3 órán belül fel kell használni.

Az oldatnak tisztának, illetve enyhén opálosnak és színtelennek kell lennie. Ne alkalmazza a gyógyszert, ha zavarosságot vagy látható részecskéket észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ReFacto AF?

- A készítmény hatóanyaga az alfa-moroktokog (rekombináns VIII-as véralvadási faktor). Névlegesen 250, 500, 1000, illetve 2000 NE alfa-moroktokog injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: szacharóz, kalcium-klorid-dihidrát, L-hisztidin, poliszorbát 80 és nátrium-klorid (lásd 2. pont: „A ReFacto AF nátriumot tartalmaz”). A feloldáshoz szükséges oldószer [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot] szintén mellékelve van.
- A mellékelt oldószerrel [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat] történt feloldást követően 62,5, 125, 250, illetve 500 NE (vagyis ugyanebben a sorrendben a hatáserősség alapján 250, 500, 1000, illetve 2000 NE) alfa-moroktokog az előkészített oldatos injekcióhoz való oldat 1 milliliterében.

Milyen a ReFacto AF külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ReFacto AF por oldatos injekcióhoz injekciós üvegben és előretöltött fecskendőben lévő oldószerrel kerül forgalomba.

A csomagolás tartalma:

- egy injekciós üveg 250, 500, 1000, illetve 2000 NE alfa-moroktokog
- egy előretöltött oldószeres fecskendő a feloldáshoz való 4 ml steril, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal oldatos injekcióhoz, egy dugattyúval
- egy steril injekciós üveg feltét feloldáshoz használt eszköz
- egy steril infúziós szerelék
- két alkoholos törlőkendő
- egy ragtapasz
- egy gézpárna

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ReFacto AF 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben
ReFacto AF 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben

alfa-moroktokog (rekombináns VIII-as humán véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

3. Milyen típusú gyógyszer a ReFacto AF és milyen betegségek esetén alkalmazható?
4. Tudnivalók a ReFacto AF alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni ReFacto AF-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ReFacto AF-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ReFacto AF és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ReFacto AF hatóanyaga az alfa-moroktokog, egy VIII-as humán véralvadási faktor. A VIII-as faktor jelenléte szükséges a vérben az alvadáshoz, és megállítja a vérzést. Hemofília A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél ez hiányzik vagy nem működik megfelelően.

A ReFacto AF a hemofília A-ban szenvedő felnőtteknél és gyermeknél (beleértve az újszülötteket is) fellépő vérzések elállítására és megelőzésére (profilaxisára) szolgál.

2. Tudnivalók a ReFacto AF alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ReFacto AF-et:

- ha allergiás az alfa-moroktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hörcsögeredetű fehérjékre.

Ha nem biztos ezekben, kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ReFacto AF alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha allergiás reakciót észlel. Az allergiás reakciók jelei közé tartozik a légzési nehézség, a légszomj, a csalánkiütések, a viszketés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés és az alacsony vérnyomás. Az anafilaxiás sokk súlyos allergiás reakció, amely nyelési és/vagy légzési nehézséget okozhat, illetve kipirulhat és felduzzadhat az arc és/vagy a kezek. Ha e jelek bármelyike előfordul, azonnal állítsa le az infúziót és lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, vagy kérjen sürgősségi ellátást. Súlyos allergiás reakciók esetén másfajta kezelést kell mérlegelni.
- az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtsen hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem kontrollálható Önnél, illetve gyermekénél a ReFacto AF-el, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- ha vérzése nem szűnik meg, ahogy azt várni lehetne, azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, vagy kérjen sürgősségi ellátást.

Egyéb gyógyszerek és a ReFacto

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ReFacto AF nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A ReFacto AF nátriumot tartalmaz

Feloldást követően a ReFacto AF 1,27 mmol (vagy 29 mg) nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,5%-ának felnőtteknél. Az Ön testtömegétől és ReFacto AF adagjától függően több előretöltött fecskendőnyi adagot is kaphat. Ezt figyelembe kell venni, ha alacsony sótartalmú étrendet követ.

3. Hogyan kell alkalmazni a ReFacto AF-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A ReFacto AF kezelést olyan orvosnak kell elindítania, aki jártas a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében. Kezelőorvosa dönti el a ReFacto AF Önnél alkalmazott adagját. Ez az adag és a kezelés időtartama az Ön VIII-as faktorpótló kezeléssel kapcsolatos egyéni szükségletétől függ. A ReFacto AF-et az Ön egyik vénájába adják be. A beadás több percig tart. Maga a beteg, illetve a gondviselője is beadhatja a ReFacto AF injekciót, amennyiben erre megfelelő képzést kaptak.

A kezelés során kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja a ReFacto AF Önnél alkalmazott adagját.

Utazás előtt beszéljen kezelőorvosával. Önnek a tervszerű kezeléshez elegendő mennyiségű VIII-as faktort kell magával vinnie az utazásra.

Ajánlott, hogy minden alkalommal, amikor ReFacto AF-et használ, jegyezze fel a dobozon olvasható nevet és a termék gyártási számát. Használhatja az előretöltött fecskendőn található eltávolítható címkék egyikét a gyártási szám betegnaplójában történő dokumentálása vagy bármilyen mellékhatás jelentése céljából.

Feloldás és beadás

Az alábbi műveletek útmutatóként szolgálnak az előretöltött fecskendőben lévő ReFacto AF feloldásához és beadásához. A betegeknek követniük kell kezelőorvosaiknak a készítmény feloldására és beadására vonatkozó konkrét utasításait.

A ReFacto AF-et feloldás után intravénás (iv.) infúzió formájában kell beadni. Az előretöltött fecskendő 2 rekeszből áll, ezek egyike a Refacto AF fagyaszttva szárított port, a másik rekesz az oldószert [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat] tartalmazza. Az alábbi utasításokban erre az eszközre a továbbiakban előretöltött fecskendőként hivatkozunk.

A feloldáshoz kizárólag a dobozban mellékelt előretöltött fecskendőt használja. A beadáshoz egyéb steril, egyszerhasználatos fecskendők is használhatók.

A ReFacto AF nem keverhető más infúziós oldatokkal.

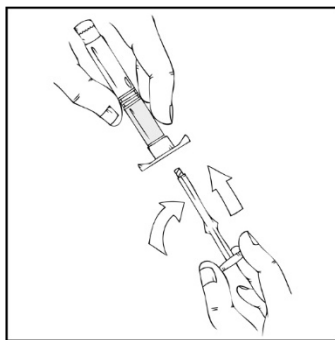
Megjegyzés: Ha Önnek egynél több előretöltött fecskendő ReFacto AF-et kell alkalmaznia infúzióként, akkor minden egyes fecskendő tartalmát a speciális utasítások szerint kell feloldania. Egy külön 10 köbcentiméteres vagy nagyobb ún. „luer” csatlakozójú fecskendő (ebben a készletben nem található) használható az egyes előretöltött fecskendőkben lévő feloldott tartalom összeszívásához (lásd **További utasítások**).

Előkészítés:

1. Mindig mosson kezet, mielőtt hozzáfogna az alábbi folyamathoz.
2. A feloldási folyamat során aszeptikus (vagyis tiszta és baktériummentes) technikát kell alkalmazni.
3. A steril csomagolás felbontása után a gyógyszer feloldása és beadása során alkalmazott minden eszközt olyan hamar fel kell használni, amilyen hamar csak lehet, hogy minimálisra csökkenjen a levegővel való szükségtelen érintkezés.

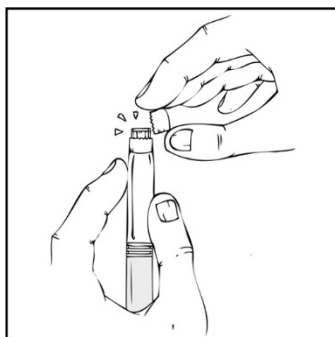
Feloldás:

1. Hagyja, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedjen.
2. Vegye ki a ReFacto AF előretöltött fecskendő készlet eszközeit, és helyezze őket egy tiszta felületre. Bizonyosodjon meg róla, hogy minden eszköz rendelkezésre áll, amire szüksége lesz.
3. Fogja meg a dugattyúrudat, ahogy a következő ábra mutatja. Határozott mozdulattal tekerje bele a dugattyúrudat az ujjai között tartott ReFacto AF előretöltött fecskendő másik részének nyílásába úgy, hogy közben nyomja és az óramutató járásával megegyező irányban erősen forgatja egészen addig, amíg ellenállást nem érez (körülbelül 2 fordulat).



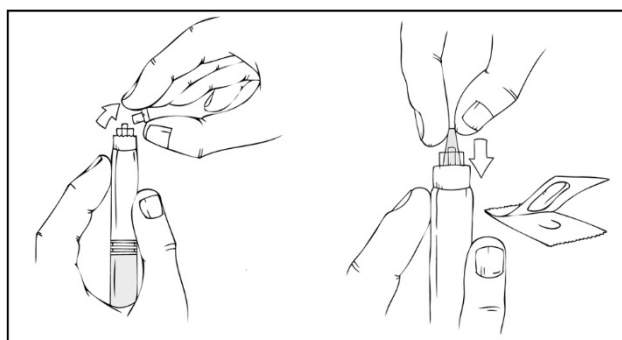
Fontos, hogy a feloldási folyamat alatt a ReFacto AF előretöltött fecskendőt felfelé tartsa (a fehér por az oldószer fölött legyen) azért, hogy a folyadék esetleges szivárgását megelőzze.

4. Az előretöltött fecskendőt felfelé tartva a kupak ide-oda hajlítgatásával (vagy enyhe forgatásával) a perforációnál törje le a fehér garanciazáras gyűrűt, hogy ezáltal a ReFacto AF előretöltött fecskendő szürke gumikupakja láthatóvá váljon.



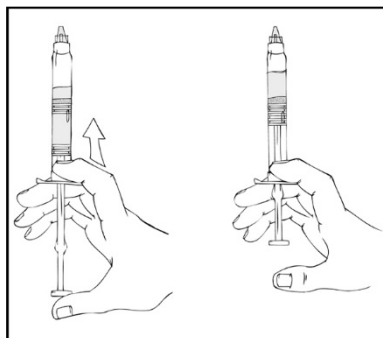
5. Vegye le a kék légáteresztő steril védősapkát a csomagolásról.

A ReFacto AF előretöltött fecskendőt továbbra is felfelé tartva vegye le a szürke gumikupakot, és cserélje ki a kék légáteresztő steril védősapkára. Ezen a kis légáteresztő védősapkán apró lyukak vannak, amik lehetővé teszik a levegő távozását annak érdekében, hogy megelőzzék a nyomás növekedését. Kerülje a fecskendő nyitott végével vagy a kék légáteresztő védősapkával való érintkezést.

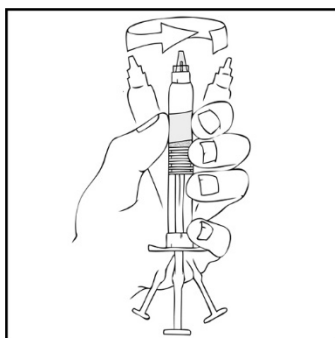


6. **Finoman és lassan** nyomja be a dugattyúrúdat addig, míg az előretöltött fecskendő belsejében lévő mindkét dugattyú össze nem ér, és amíg az oldószer át nem folyik a ReFacto AF port tartalmazó felső rekeszbe.

Megjegyzés: Ne nyomja a dugattyúrúdat túlzottan erősen, hogy elkerülje a folyadék fecskendő kupakján keresztül történő szivárgását.

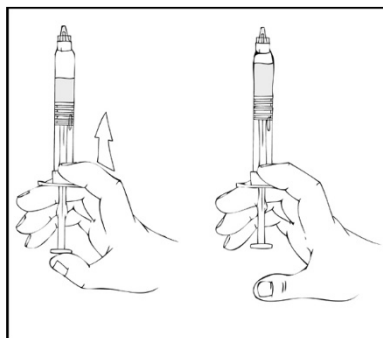


7. A ReFacto AF előretöltött fecskendőt továbbra is felfelé tartva **finoman** forgassa addig, amíg a por feloldódik.



Nézze meg a kész oldatot, ellenőrizze, nincsenek-e benne szilárd részecskék vagy nem színeződött-e el. Az oldatnak színtelennek, tisztának vagy enyhén opaleszkálónak kell lennie. Ha szabad szemmel látható szilárd részecskéket vagy elszíneződést tapasztal, semmisítse meg az előretöltött fecskendőt.

8. A ReFacto AF előretöltött fecskendőt továbbra is tartsa felfelé, és lassan nyomja a dugattyút úgy, hogy a levegő nagy részét (de nem az összeset) kinyomja a (felső) rekeszből.



A ReFacto AF-et a feoldás után vagy az előretöltött fecskendő szürke gumidugójának eltávolítása után 3 órán belül be kell adni.

Ha Ön nem használja fel azonnal a ReFacto AF oldatot, az előretöltött fecskendőt úgy tárolja az infúzió beadásáig, hogy az felfelé álljon, és a kék légáteresztő védősapka rajta legyen. A feloldott oldat legfeljebb 3 órán keresztül tárolható szobahőmérsékleten. Ha nem használja fel 3 órán belül, akkor semmisítse meg.

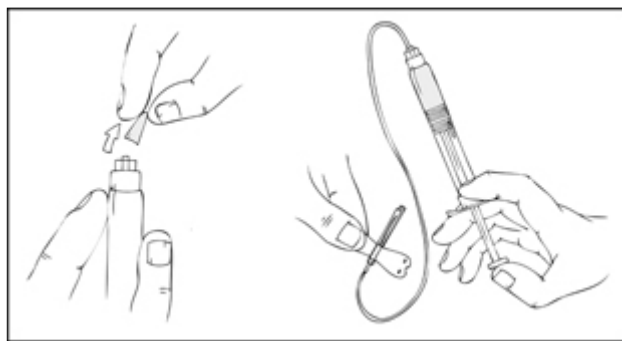
Beadás (intravénás infúzió):

Kezelőorvosa vagy egy másik egészségügyi szakember meg fogja tanítani Önnel, hogyan adja be a ReFacto AF infúziót. Ahogy megtanulta, hogyan adja be önmagának az infúziót, követni tudja az ebben a Betegtájékoztatóban leírt utasításokat.

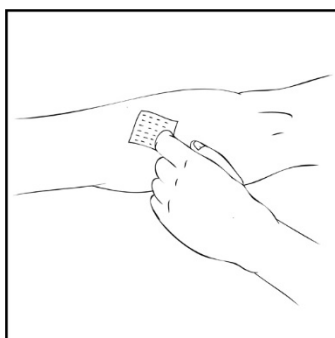
A ReFacto AF-et intravénás (iv.) infúzió formájában kell beadni a por oldószerrel (0,9%-os nátrium-klorid) történt feloldása után. A feloldást követően, a beadást megelőzően ellenőrizni kell a ReFacto AF-et, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, vagy nem színeződött-e el.

A ReFacto AF-et a készletben mellékelt infúziós szerelékkel kell beadni, hacsak kezelőorvosa vagy egy másik egészségügyi szakember másként nem javasolta.

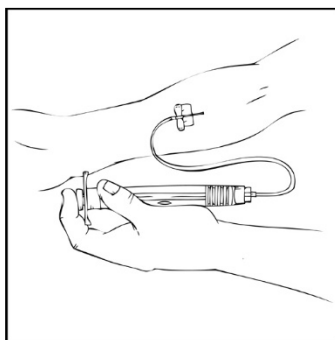
1. Vegye le a kék légáteresztő védősapkát, és stabilan csatlakoztassa a készletben mellékelt infúziós szerelék a ReFacto AF előretöltött fecskendőhöz.



2. Tegye fel az érleszorító szalagot, és a bőrnek a készletben található alkoholos törlőkendővel való alapos letörlésével készítse elő az injekció beadásának helyét.



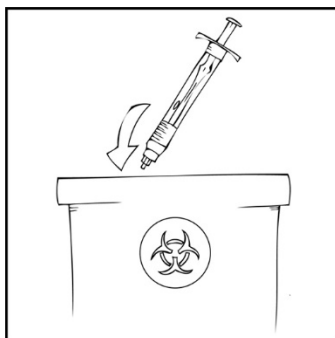
3. Vegye le a tűvédőt, és vezesse be az infúziós szereléken található szárnyastűt a vénájába, ahogyan azt kezelőorvosa vagy egy másik egészségügyi szakember tanította. Vegye le az érleszorító szalagot. A feloldott ReFacto AF-et néhány perc alatt kell intravénásan beadni. Kezelőorvosa változtathat az infúzió ajánlott sebességén, hogy a beadás kevésbé legyen kellemetlen. Beszélje meg kezelőorvosával vagy egy másik egészségügyi szakemberrel az infúzió beadásának folyamatát. Ne kezdje beadni önmagának az infúziót, ha nem részesült megfelelő oktatásban.



A feloldott ReFacto AF-et tilos más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül vagy ugyanabból az infúziós tartályból beadni.

4. A ReFacto AF infúzió beadása után húzza ki az infúziós szerelékét, és semmisítse meg. Az infúziós szerelékben lévő gyógyszer maradék mennyisége nem befolyásolja a kezelést.

Megjegyzés: Kérjük, hogy az összes megmaradt oldatot, az üres előretöltött fecskendőt és a használt orvosi eszközöket egy orvosi hulladékok összegyűjtésére szolgáló, megfelelő tartályba dobja, mivel ezek az anyagok másoknak sérülést okozhatnak, ha nem megfelelően semmisítik meg őket.



Javasolt, hogy a ReFacto AF előretöltött fecskendő címkéjén található gyártási számot minden egyes alkalommal jegyezze fel, amikor ReFacto AF-et alkalmaz. A gyártási szám nyilvántartásához használhatja a ReFacto AF előretöltött fecskendőn lévő leválasztható címkét is.

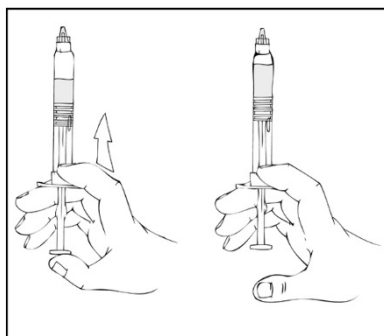
További utasítások:

Több ReFacto AF előretöltött fecskendőben lévő oldat 10 köbcentiméteres vagy nagyobb „luer” csatlakozójú fecskendőben (a 10 köbcentiméteres vagy nagyobb „luer” csatlakozójú fecskendőt a készlet nem tartalmazza) történő feloldása

Az alábbi utasítások arra az esetre vonatkoznak, ha több Refacto AF előretöltött fecskendő készletet kell alkalmazni 10 köbcentiméteres vagy nagyobb „luer” csatlakozójú fecskendő használatával.

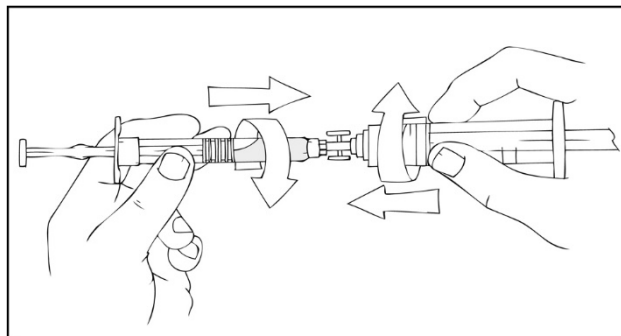
1. Oldja fel az összes ReFacto AF előretöltött fecskendő tartalmát a fent megadott, feloldásra vonatkozó utasításoknak megfelelően (lásd Feloldás és Beadás).

A ReFacto AF előretöltött fecskendőt tartsa felfelé, és lassan nyomja a dugattyút úgy, hogy a levegő nagy részét (de nem az összeset) kinyomja a gyógyszert tartalmazó rekeszből.

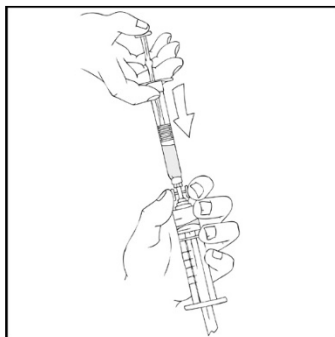


2. Vegye ki a két, luer-típusú csatlakozó összekötésére szolgáló, ún. „luer-to-luer” fecskendő csatlakozót a csomagolásából (a „luer-to-luer” fecskendő csatlakozót a készlet nem tartalmazza).

3. Csatlakoztassa a steril 10 köbcentiméteres vagy nagyobb ún. „luer” csatlakozójú fecskendőt a fecskendő csatlakozó egyik nyílásához, a ReFacto AF előretöltött fecskendőt pedig a másik oldalon lévő szabad nyíláshoz.

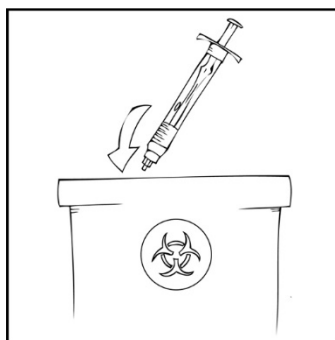


4. A ReFacto AF előretöltött fecskendőt felül tartva nyomja be a dugattyúrúdat mindaddig, amíg a fecskendő tartalma át nem kerül a 10 köbcentiméteres vagy nagyobb „luer” csatlakozójú fecskendőbe.



5. Vegye le az üres ReFacto AF előretöltött fecskendőt, és minden további, feloldott port tartalmazó fecskendővel ismételje meg a fenti, 3. és 4. számú lépést.
6. Vegye le a „luer-to-luer” fecskendő csatlakozót a 10 köbcentiméteres vagy nagyobb „luer” csatlakozójú fecskendőről, és az előretöltött fecskendő tartalmának beadására vonatkozó utasításokban fent leírtak szerint csatlakoztassa az infúziós szerelékhez [lásd Beadás (intravénás infúzió)].

Megjegyzés: Kérjük, hogy az összes megmaradt oldatot, az üres előretöltött fecskendőt és a használt orvosi eszközöket egy orvosi hulladékok összegyűjtésére szolgáló megfelelő tartályba dobja, mivel ezek az anyagok másoknak sérülést okozhatnak, ha nem megfelelően semmisítik meg őket.



Ha az előírtnál több ReFacto AF-et alkalmazott

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha idő előtt abbahagyja a ReFacto AF alkalmazását

Ne hagyja abba a ReFacto AF kezelést anélkül, hogy megbeszelné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha **súlyos, hirtelen kialakuló allergiás (anafilaxiás) reakciók** jelentkeznek, az injekció beadását **azonnal abba kell hagyni. Azonnal értesítse kezelőorvosát**, ha az allergiás reakciók alábbi korai tüneteinek bármelyikét észleli:

- bőrkiütés, csalánkiütés, pörsenés, a test egészére terjedő viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzanata,
- légzési nehézség, sípoló lélegzés, mellkasi szorító érzés,
- általános rossz közérzet,
- szédülés és eszméletvesztés.

A súlyos tünetek, beleértve a légzési nehézséget és (csaknem bekövetkező) ájulást, azonnali sürgősségi kezelést igényelnek. A súlyos, hirtelen jelentkező allergiás (anafilaxiás) reakciók nem gyakoriak (100 betegből legfeljebb egy beteget érinthetnek).

Inhibitorok kialakulása

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érint). Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből egynél több beteget érinthet):

- inhibitorok kialakulása olyan betegeknél, akiket azelőtt soha nem kezeltek VIII-as faktor készítményekkel
- fejfájás
- köhögés
- ízületi fájdalom
- láz

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés
- szédülés
- étvágycsökkenés, hasmenés, hányás, gyomorfájdalom, émelygés
- csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés
- izomfájdalom
- hidegrázás, a kanül helyén fellépő reakciók

- bizonyos vértesztek a VIII-as faktor elleni antitestek szintjének megemelkedését mutathatják

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- inhibitor kialakulása olyan betegeknél, akiket korábban már kezeltek VIII-as faktor készítménnyel (100-ból 1 betegnél)
- súlyos allergiás reakciók
- zsibbadtság, álmoság, megváltozott ízérzet
- mellkasi fájdalom, gyors szívverés, szívdobogásérzés
- alacsony vérnyomás, vérröggel összefüggésbe hozható vénafájdalom és a vénák pirossága, kipirulás
- légszomj
- túlzott verejtékezés
- gyengeség, az alkalmazás helyén fellépő reakciók (köztük fájdalom)
- enyhén emelkedett szívizom-enzimszintek
- emelkedett májenzimszintek, emelkedett bilirubinszint

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken](#) keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ReFacto AF-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, illetve Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2 °C-8 °C) tárolandó és szállítandó. Az előretöltött fecskendő károsodásának megelőzése érdekében nem fagyasztható!

Szükség esetén a gyógyszer az ilyen tárolásból egyszeri, legfeljebb 3 hónapos időtartamú, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) történő tárolásra kivehető. A szobahőmérsékleten való tárolás ezen időszakának végén a készítményt nem szabad újra hűtve tárolni, hanem vagy fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni. Jegyezze fel a külső csomagoláson azt a dátumot, amikor a ReFacto AF előretöltött fecskendőt kivette a hűtőszekrényből és szobahőmérsékletű (legfeljebb 25 °C-os) helyre tette.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az előkészített oldatot a feloldást vagy a szürke kupak eltávolítását követő 3 órán belül fel kell használni.

Az oldatnak tisztának, illetve enyhén opálosnak és színtelennek kell lennie. Ne alkalmazza a gyógyszert, ha zavarosságot vagy látható részecskéket észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ReFacto AF?

- A készítmény hatóanyaga az alfa-moroktokog (rekombináns VIII-as véralvadási faktor). Névlegesen 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE alfa-moroktokog előretöltött fecskendőnként.

Az alfa-moroktokog feloldására szolgáló oldószer [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz] a ReFacto AF előretöltött fecskendőben található.
- Egyéb összetevők: szacharóz, kalcium-klorid-dihidrát, L-hisztidin, poliszorbát 80 és nátrium-klorid (lásd 2. pont: „A ReFacto AF nátriumot tartalmaz”).
- A mellékelt oldószerrel [9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat] történt feloldást követően a kész oldatos injekció 62,5, 125, 250, 500, illetve 750 NE alfa-moroktokogot tartalmaz milliliterenként (vagyis ugyanebben a sorrendben a hatásereőség alapján 250, 500, 1000, 2000, illetve 3000 NE).

Milyen a ReFacto AF külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ReFacto AF por és oldószer oldatos injekcióhoz előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, aminek a felső rekeszében a ReFacto AF található, az alsó rekeszében az oldószer [9 mg/ml nátrium- klorid (0,9%) oldat] található.

A csomagolás tartalma:

- egy db 250, 500, 1000, 2000, illetve 3000 NE alfa-moroktokog port és a feloldáshoz oldószerként 4 ml steril, oldatos injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmaz.
- egy dugattyúrúd
- egy kék légáteresztő védősapka
- egy steril infúziós szerelék
- két alkoholos törlőkendő
- egy ragtapasz
- egy gézpárna

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.