I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone nominaliai yra 250 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 62,5 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone nominaliai yra 500 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 125 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone nominaliai yra 1000 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 250 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone nominaliai yra 2000 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 500 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Kiekviename užpildytame švirkšte nominaliai yra 250 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 62,5 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Kiekviename užpildytame švirkšte nominaliai yra 500 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 125 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Kiekviename užpildytame švirkšte nominaliai yra 1000 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 250 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Kiekviename užpildytame švirkšte nominaliai yra 2000 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 500 TV moroktokogo alfa.

ReFacto AF 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Kiekviename užpildytame švirkšte nominaliai yra 3000 TV* moroktokogo alfa**.
Miltelius paruošus, kiekviename tirpalo ml yra maždaug 750 TV moroktokogo alfa.

* Stiprumas (tarptautiniais vienetais) nustatytas chromogeniniu tyrimu pagal Europos farmakopėją. Specifinis ReFacto AF aktyvumas yra 7600–13 800 TV/mg baltymo.

** Žmogaus VIII koaguliacijos faktorius rekombinantine DNR technologija gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelėse. Moroktokogas alfa yra glikoproteinas su 1438 amino rūgštimis;

jo amino rūgščių seka panaši į 90 + 80 kDa VIII faktoriaus formos (t. y. B domenas pašalintas), o po transliacinės modifikacijos panašios į išskirtos iš plazmos molekulės.

ReFacto gamybos procesas buvo modifikuotas taip, kad ląstelių kultūrų auginimo proceso, gryninimo arba galutinio preparato ruošimo metu būtų pašalinti bet kokie egzogeniniai žmogaus ar gyvūninės kilmės baltymai; tuo pačiu sugalvotas pavadinimas buvo pakeistas į ReFacto AF.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename flakone arba užpildytame švirkšte po miltelių paruošimo yra 1,27 mmol (29 mg) natrio

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Balta ar balkšva miltelių masė
Skaidrus, bespalvis tirpiklis

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV, 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Balta ar balkšva miltelių masė viršutinėje užpildyto švirkšto kameroje
Skaidrus, bespalvis tirpiklis užpildyto švirkšto vamzdelio apatinėje dalyje

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ligonių, sergančių hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka), kraujavimų gydymas ir profilaktika.

ReFacto AF vartojamas suaugusiesiems, vaikams ir naujagimiams.

ReFacto AF sudėtyje nėra von Willebrand faktoriaus, todėl jo skirti sergant von Willebrand liga negalima.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam hemofilijos A gydymo patirtį.

Gydymo stebėsena

Gydymo metu reikėtų nustatinėti VIII faktoriaus kiekį, kad galima būtų skirti reikiamą dozę ir infuzijų dažnį. Skirtingiems pacientams VIII faktoriaus poveikis gali skirtis, ir jiems gali būti nustatomas skirtingas pusinio gyvavimo laikas ir skirtingas faktoriaus kompensavimo lygis. Nuo kūno svorio priklausančią dozę gali tekti koreguoti per mažo arba per didelio svorio pacientams. Chirurginės operacijos, ypač didelės, metu būtina atidžiai stebėti pakeičiamąjį gydymą atliekant krešėjimo tyrimą (VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje).

Gydymo ReFacto AF metu stebint pacientų VIII faktoriaus aktyvumą, rekomenduojama taikyti chromogeninį tyrimą. Kai VIII faktoriaus aktyvumas paciento kraujo ėminyje nustatomas atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą pagal dalinio aktyvuoto tromboplastino laiką (DATL) *in vitro*, VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje tyrimo rezultatams įtakos gali turėti tiek DATL tyrimui naudojamo

reagento tipas, tiek palyginamasis standartas. Taip pat gali ženkliai skirtis vienos pakopos krešėjimo tyrimo pagal DATL ir chromogeninio tyrimo rezultatai. Paprastai vienos pakopos krešėjimo tyrimo rezultatai būna 20-50 % mažesni už chromogeninių substratų tyrimo rezultatus. Šiam neatitikimui pašalinti galima taikyti ReFacto AF laboratorinį standartą (žr. 5.2 skyrių). Tai ypač svarbu keičiantis laboratorijai ir (arba) naudojamiems reagentams.

Dozavimas

Pakeičiamojo gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo VIII faktoriaus stokos sunkumo, nuo kraujavimo vietos ir laipsnio bei paciento klinikinės būklės. Skiriamą dozę reikia tikslinti atsižvelgiant į paciento būklės pokyčius. Jei yra inhibitorius, reikia didesnės dozės arba tinkamo specifinio gydymo.

VIII faktoriaus dozė išreiškiama tarptautiniais vienetais (TV), kurie panašūs į dabar galiojantį PSO standartą VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginti su normalia žmogaus plazma) ar TV (palyginti su tarptautiniu VIII faktoriaus plazmoje standartu). Vienas VIII faktoriaus TV atitinka VIII faktoriaus kiekį viename normalios žmogaus plazmos mililitre.

Kito ne Europoje vartoti patvirtinto preparato moroktokogo alfa stiprumas yra skirtingas; jis nustatytas taikant gamybos stiprumo standartą, kuris buvo kalibruotas pagal PSO tarptautinį standartą, taikant vienos pakopos krešėjimo tyrimą; šio preparato prekinis pavadinimas yra XYNTHA. Dėl skirtingų metodų, taikomų XYNTHA ir ReFacto AF preparatų stiprumui nustatyti, 1 TV XYNTHA preparato (kalibruoto taikant vienos pakopos krešėjimo tyrimą) maždaug prilygsta 1,38 TV ReFacto AF preparato (kalibruoto taikant chromogeninį tyrimą). Jei pacientui, kuris paprastai buvo gydomas XYNTHA, skiriamas ReFacto AF, gydantis gydytojas gali apsvarstyti dozavimo rekomendacijų keitimą remiantis VIII faktoriaus kompensavimo vertėmis.

Remiantis jų esamu vaisto vartojimo režimu, hemofilija A sergantiems žmonėms reikia nurodyti į keliones vežtis numatomam gydymui pakankamą VIII faktoriaus preparato kiekį. Pacientams reikia nurodyti prieš kelionę kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą.

Gydymas pagal poreikį

Reikiama VIII faktoriaus dozė nustatoma remiantis patirtimi, kad paskyrus 1 VIII faktoriaus TV vienam kilogramui kūno svorio VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje padidėja 2 TV/dl. Reikiama dozė nustatoma naudojant toliau pateiktą formulę:

Reikiamas vienetų (TV) kiekis = kūno svoris (kg) x norimas VIII faktoriaus padidėjimas (% ar TV/dl) x 0,5 (TV/kg vienam TV/dl), čia 0,5 TV/kg vienam TV/dl reiškia po VIII faktoriaus infuzijų paprastai nustatomą kompensavimo atitinkamą dydį.

Skiriamos dozės dydis ir dažnumas visada turi būti paremtas klinikiniu veiksmingumu kiekvienam pacientui.

Kraujavimo profilaktikai VIII faktoriaus aktyvumas turi būti ne mažesnis tam tikram lygmeniui plazmoje (% lyginant su normaliu ar TV/dl) atitinkamu laikotarpiu. Dozuojant preparatą kai yra hemoragijos epizodai ir prieš operaciją galima vadovautis šioje lentelėje pateikiamomis nuorodomis:

Hemoragijos laipsnis/ Operacijos tipas	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (% ar TV/dl)	Dozavimo dažnis (valandos)/ Gydymo trukmė (dienos)
Hemoragija		
Ankstyvoji hemartrozė, kraujavimas į raumenis ar iš burnos	20–40	Kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodą rodantis skausmas nurims ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemartrozė, Kraujavimas į raumenis ar hematoma	30–60	Kartoti infuzijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas	60–100	Kartoti infuzijas kas 8–24 val. kol nebus pavojaus gyvybei.
Operacija		
Nedidelė operacija, įskaitant danties traukimą	30–60	Kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Didelė operacija	80–100 (prieš ir po operacijos)	Kartoti infuzijas kas 8–24 val. kol žaizda gerai užgis, po to tęsti gydymą mažiausiai 7 dienas kad palaikyti VIII faktoriaus aktyvumą nuo 30 % iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika

Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai pacientams, sergantiems sunkia hemofilija A, paprastai skiriama 20–40 TV VIII faktoriaus vienam kg kūno svorio kas 2–3 dienos. Kai kuriems pacientams, ypač jaunesniems, gali prireikti skirti vaisto dažniau ar didesnę dozę.

Vaikų populiacija

Gydant ReFacto AF jaunesnius vaikus (jaunesnius kaip 6 metų amžiaus), reikia tikėtis, kad reikės didesnės dozės nei suaugusiesiems ir vyresniems vaikams (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai
Klinikiniuose tyrimuose 65 metų ir vyresni pacientai nedalyvavo. Paprastai senyvo amžiaus pacientams dozė parenkama individualiai.

Inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas

Dozės keitimas pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

ReFacto AF infuzija leidžiama į veną keletą minučių, liofilizuotus miltelius injekciniam tirpalui paruošus su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu (esančiu pakuotėje). Injekavimo greitį reikia pasirinkti atsižvelgiant į paciento savijautos lygį.

Vaistinį preparatą leidžiančius ne sveikatos priežiūros specialistus rekomenduojama tinkamai apmokyti.

Kaip paruošti miltelius prieš juos vartojant, žiūrėti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žinomos alerginės reakcijos į žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vieną iš ant flakono arba užpildyto švirkšto užklijuotų nulupamų etikečių pacientai gali užklijuoti serijos numeriui savo dienyne užregistruoti arba šalutiniam poveikiui nurodyti.

Padidėjęs jautrumas

Vartojant Refacto AF buvo stebimos alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Vaistinio preparato sudėtyje yra žiurkėnų baltymų pėdsakų. Pacientui reikia patarti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos požymiams jis nedelsiant nutrauktų vaistinio preparato vartojimą ir kreiptųsi į gydytoją. Pacientus reikia įspėti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius (įskaitant dilgėlinę, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės veržimą, švokščiantį kvėpavimą, hipotenziją) ir anafilaksiją.

Ištikus šokui, reikia teikti pagalbą, laikantis dabartinio šoko gydymo standarto.

Inhibitoriai

Neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) VIII faktoriui atsiradimas yra žinoma žmonių, sergančių hemofilija A, komplikacija. Tokie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, nukreipti prieš VIII faktoriaus įtaką krešėjimo skatinimui ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename plazmos ml taikant modifikuotą tyrimą . Inhibitorių atsiradimo galimybė yra susijusi su ligos sunkumu ir su VIII faktoriaus ekspozicija ir yra didžiausias per pirmąsias 50 ekspozicijos dienų, tačiau išlieka visą gyvenimą, nors rizika yra nedažna.

Klinikinė inhibitorių atsiradimo reikšmė priklauso nuo inhibitorių titro. Žemas titras susijęs su mažesne nepakankamo klinikinio atsako rizika nei aukštas inhibitorių titras.

Bendruoju atveju visus pacientus, gydomus VIII koaguliacijos faktoriaus preparatais, reikia atidžiai stebėti dėl inhibitorių susidarymo, atliekant reikiamą klinikinį stebėjimą ir laboratorinius tyrimus. Jei laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas, ar kraujavimas nesustabdomas vartojant tinkamą dozę, reikia ištirti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kuriems nustatomi dideli inhibitorių kiekiai, VIII faktoriaus vartojimas gali būti neveiksmingas, todėl reikia apsvarstyti kito gydymo galimybę. Tokių pacientų gydymui turėtų vadovauti gydytojas, turintis hemofilija sergančių ligonių gydymo patirtį bei patirtį su VIII faktoriaus inhibitoriais.

Pranešimai apie veiksmingumo stoką

ReFacto klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką pastebėta veiksmingumo stokos, daugiausia vartojant profilaktiškai, atvejų. Nustatyta ReFacto veiksmingumo stoka buvo apibūdinama kaip

kraujavimas į gydomus sąnarius, kraujavimas į naujus sąnarius arba subjektyviai paciento juntama naujo kraujavimo pradžia. Skiriant ReFacto AF svarbu kiekvienam pacientui nustatyti tikslią dozę ir stebėti, ar ji sukelia pageidaujamą gydomąjį poveikį (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai

Pacientams, kuriems nustatoma širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas VIII faktoriumi gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių riziką.

Su kateterio įvedimu susijusios komplikacijos

Jeigu reikia įvesti centrinės venos prieigos prietaisą (CVPP), reikia įvertinti su CVPP susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteriemiją ir trombozę kateterio įvedimo vietoje, riziką (žr. 4.8 skyrių).

Natrio kiekis

Paruošus, šio vaistinio preparato flakone arba užpildytame švirkšte yra 1,27 mmol (29 mg) natrio, tai atitinka 1,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos (RPN) suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Priklausomai nuo paciento kūno masės ir ReFacto AF dozavimo, pacientams gali būti skiriami keli flakonai ar užpildyti švirkštai iškart. Į tai reikia atsižvelgti skiriant pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Negauta pranešimų apie rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus preparatų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Gyvūnų reprodukcinių tyrimų su VIII faktoriumi neatlikta, todėl nėra duomenų apie vaisingumą. Moterys hemofilija A serga retai, todėl patirties vartojant VIII faktorių nėštumo ir žindymo metu nesukaupta. VIII faktorių vartoti nėščioms ir krūtimi maitinančioms moterims galima tik tokiu atveju, jei jo aiškiai reikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ReFacto AF gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Padidėjusio jautrumo ar alerginės reakcijos (kurių metu gali pasireikšti angioedema, deginimas ar gėlimas infuzijos vietoje, šalčio krėtimas, karščio pylimas, generalizuota dilgėlinė, galvos skausmas, dilgėlinė, hipotenzija, mieguistumas, pykinimas, neramumas, tachikardija, krūtinės veržimas, dilgčiojimas, vėmimas, švokščiantis kvėpavimas) vartojant ReFacto pasireiškė nedažnai. Kai kuriems pacientams alerginė reakcija progresavo iki sunkios anafilaksinės reakcijos, įskaitant šoką (žr. 4.4 skyrių).

ReFacto AF sudėtyje gali būti žiurkėnų baltymų pėdsakų. Labai retai atsirado antikūnų prieš žiurkėno baltymą, tačiau be klinikinių pasekmių. ReFacto tyrimo metu dvidešimčiai iš 113 (18 %) preparato vartojusių pacientų (PVP) padidėjo antikūnų prieš KŽK antikūnus titras, be jokio aiškaus klinikinio poveikio.

Hemofilija A sergantiems pacientams, vartojantiems VIII faktorių, įskaitant ReFacto AF, gali neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Atsiradus tokių inhibitorių, liga gali pasireikšti nepakankamu klinikiniu atsaku. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esanti lentelė sudaryta pagal organų sistemų MedDRA klasifikaciją (nurodant organų sistemų klases ir pirmiausia pasirenkamo termino lygmenį). Dažnis įvertintas remiantis tokiu susitarimu: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) ir nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100). Lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos ReFacto arba ReFacto AF klinikinių tyrimų metu. Dažnis nustatytas pagal gydymo metu dėl bet kokios priežasties pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius, remiantis apibendrintais klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 765 tiriamieji, duomenimis.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	**Labai dažnas (≥ 1/10)**	**Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)**	**Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorius (PNP)		FVIII inhibitorius (PVP)*
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Apetito sumažėjimas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	Periferinė neuropatija; mieguistumas; disgeuzija
Širdies sutrikimai			Stenokardija; tachikardija; palpitacijos
Kraujagyslių sutrikimai		Hemoragija; hematoma	Hipotonija; tromboflebitas; paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys		Dispnėja
Virškinimo trakto sutrikimai		Viduriavimas; vėmimas; pilvo skausmas; pykinimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Urtikarija; bėrimas; niežėjimas	Hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija	Drebulys; reakcija, susijusi su kateterio įvedimo vieta	Astenija; reakcija injekcijos vietoje; skausmas injekcijos vietoje; uždegimas injekcijos vietoje
Tyrimai		Teigiamas antikūnų testas; teigiamas antikūnų prieš VIII faktorių testas	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas; padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas; padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje; padidėjęs kreatinino fosfokinazės aktyvumas kraujyje

[*] Dažnis paremtas visų FVIII produktų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia hemofilija. AGP – anksčiau gydyti pacientai, ANP – anksčiau negydyti pacientai

Vaikų populiacija

Pranešta apie vieną cistos atvejį 11 metų pacientui ir vieną sumišimu apibūdintą atvejį 13 metų pacientui, kurie galėjo būti susiję su gydymu ReFacto AF.

ReFacto AF saugumas buvo vertinamas tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau preparato vartoję suaugusieji ir anksčiau preparato vartoję vaikai ir paaugliai (n=18, 12–16 metų amžius pagrindiniame tyrime ir n=49, 7–16 metų amžius pagalbiniame tyrime) metu ir nustatyta didesnio nepageidaujamų reakcijų dažnio tendencija 7–16 metų vaikams nei suaugusiesiems. Papildomų saugumo vaikams duomenų gauta tyrimais, kuriuose dalyvavo ne tik anksčiau preparato vartoję (n = 18 vaikų, kurių amžius <6 metai, ir n = 19 vaikų, kurių amžius nuo 6 ik <12 metų), bet ir anksčiau preparato nevartoję (n = 23 vaikai, kurių amžius <6 metai) pacientai. Šių tyrimų rezultatai patvirtino, kad saugumo profilis panašus į stebėtą suaugusiesiems pacientais.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus perdozavimo simptomus negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginis VIII kraujo koaguliacijos faktorius, ATC kodas – B02BD02.

ReFacto AF sudėtyje yra rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus su pašalintu B domenu (moroktokogo alfa). Tai yra glikoproteinas, kurio molekulinis svoris yra maždaug 170 000 Da ir kuris susideda iš 1438 amino rūgščių. ReFacto AF poveikis panašus į organizme esančio VIII faktoriaus poveikį. VIII faktoriaus aktyvumas yra sumažėjęs pacientams, sergantiems hemofilija A, todėl jiems reikalinga pakeičiamoji terapija.

VIII faktorių infuzuojant hemofilija sergančiam pacientui, šis faktorius kraujyje jungiasi prie paciento kraujo apytakoje esančio von Willebrand faktoriaus.

Aktyvintas VIII faktorius daro kofaktoriaus poveikį aktyvintam IX faktoriui greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvinta forma. Aktyvintas X faktorius protrombiną paverčia trombinu. Trombinas paverčia fibrinogeną į fibriną, dėl to susidaro krešulys. Hemofilija A yra su lytimi susijusi įgimta kraujo krešėjimo liga, atsiradusi dėl VIII:C faktoriaus kiekio sumažėjimo. Ji sukelia kraujavimą į sąnarius, raumeninį audinį ar vidaus organus. Kraujavimas gali būti savaiminis arba sukeltas atsitiktinės ar operacinės traumos. Dėl pakeičiamojo gydymo VIII faktoriaus kiekis plazmoje padidėja, todėl laikinai pašalina faktoriaus stoką ir sumažina galimo kraujavimo pavojų.

Klinikinis veiksmingumas

Toliau pateiktos lentelės duomenys susiję su PNP ir PVP duomenimis, gautais ReFacto AF tyrimais su <12 metų amžiaus pacientais.

Vartojimo ir veiksmingumo rezultatai vaikų populiacijoje

	PVP <6 metų	**PVP nuo 6 iki <12 metų**	**PNP <6 metų**
Profilaktinės infuzijos dozė pagal kūno masę (TV/kg) [a] mediana (min., maks.)	N = 14 36 TV/kg (28, 51)	N = 13 32 TV/kg (21, 49)	N = 22 46 TV/kg (17 161)
Bendrasis AKR visiems tiriamiesiems [b] mediana (min., maks.)	–	–	N = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Bendrasis AKR tiriamiesiems, pradinio vertinimo metu pranešusiems apie gydymo režimo pagal poreikį taikymą [c] mediana (min., maks.)	N = 5 41,47 (1,6, 50,6)	N = 9 25,22 (0,0, 46,6)	–
Bendrasis AKR tiriamiesiems, pradinio vertinimo metu pranešusiems apie profilaktinio gydymo režimo taikymą [c] mediana (min., maks.)	N = 13 1,99 (0,0, 11,2)	N = 9 5,55 (0,0, 13,0)	–
Dozė pagal kūno masę (TV/kg) gydant kraujavimą kraujavimo epizodo metu mediana (min., maks.)	N = 13 35 TV/kg (28, 86)	N = 14 33 TV/kg (17, 229)	N = 21 55 TV/kg (11, 221)
% kraujavimų, kurie sėkmingai gydyti skiriant ≤2 infuzijas	98,7 %	98,8 %	96,7 %

[a] ReFacto AF dozę ir vartojimo dažnį tyrimo metu skyrė tyrėjas savo nuožiūra, atsižvelgdamas į vietos gydymo praktiką.
[b] PNP tyrimo tiriamiesiems reguliariai ir nuolat profilaktinio gydymo taikyti nereikalauta, tačiau, išskyrus vieną tiriamąjį (kuriam buvo taikytas gydymas tik pagal poreikį (PP), daugumai tiriamųjų profilaktinės infuzijos atliktos reguliariai. Keletas pradėjo gydymą PP infuzijomis, tačiau tyrimo metu pakeitė šį režimą į profilaktinį gydymą, o kai kuriems profilaktinės infuzijos skirtos tik pavieniais atvejais.
[c] PVP tyrimo tiriamieji nurodė jiems taikomą FVIII gydymo būdą (profilaktinį arba pagal poreikį) pradinio vertinimo metu. Šio būdo tolesnis taikymas nebuvo laikomas dalyvavimo tyrime sąlyga. ReFacto AF dozę ir vartojimo dažnį tyrimo metu skyrė tyrėjas savo nuožiūra, atsižvelgdamas į vietos gydymo praktiką.

Reikia pastebėti, kad esant skirtingoms faktoriaus koncentracijoms ir skirtinguose klinikiniuose tyrimuose metinio kraujavimo dažnio (angl. *annualised bleeding rate*, ABR) palyginti negalima.

Imuninės tolerancijos sužadinimas

Duomenys apie imuninės tolerancijos sužadinimą (ITS) buvo surinkti remiantis pacientų, sergančių hemofilija A, kurių organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, duomenimis. 25 pacientų ITS duomenys buvo peržiūrėti kaip dalis pagrindinio ReFacto tyrimo su ANP (15 nustatytas didelis titras, o 10 – mažas titras). Iš šių 25 pacientų 20 inhibitorių titras sumažėjo iki < 0,6 BV/ml. Iš jų pradžioje 11 iš 15 titras buvo didelis (≥ 5 BV/ml) ir 9 iš 10 titras buvo mažas. 5 iš 6 pacientų, kuriems

inhibitorių titras buvo mažas, tačiau nebuvo skirta ITS, titro sumažėjimas buvo panašus. Ilgalaikių rezultatų nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

ReFacto farmakokinetikos savybės, nustatytos ReFacto ir iš plazmos išskiriamo FVIII koncentrato kryžminio tyrimo metu, 18 anksčiau preparato vartojusių pacientų taikant chromogeninių substratų tyrimą (žr. 4.2 skyrių), išvardytos toliau pateiktoje lentelėje.

ReFacto farmakokinetikos parametrai anksčiau preparato vartojusiems hemofilija A sergantiems pacientams			
FK parametras	Vidurkis	SD	Mediana
AUC_t (TV val./ml)	19,9	4,9	19,9
$t_{1/2}$ (val.)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/val. kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (val.)	20,2	7,4	18,0
Kompensavimas (išreiškiamas TV/dl FVIII:C padidėjimu vienam TV/kg FVIII)	2,4	0,38	2,5

Santrumpos: AUC_t = plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulio iki išmatuojamos koncentracijos; $t_{½}$ = pusėjimo trukmė; CL = klirensas; FVIII:C = FVIII aktyvumas; MRT = vidutinė išlaikymo trukmė

Tyrimas, kuriame ReFacto AF, ReFacto stiprumas ir FVIII aktyvumas paciento plazmoje buvo vertinamas taikant chromogeninių substratų tyrimą, rodo, kad ReFacto AF yra biologiškai ekvivalentiškas ReFacto. ReFacto AF ir ReFacto geometrinių mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykis pagal kompensavimą, AUC_t ir AUC_∞, (plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulinio laiko iki begalybės) buvo atitinkamai 100,6 %, 99,5 % ir 98,1 %. ReFacto AF ir ReFacto geometrinių vidurkių santykio atitinkami 90 % patikimumo intervalai buvo nuo 80 % iki 125 % biologinio ekvivalentiškumo lango ribose; tai rodė ReFacto AF ir ReFacto biologinį ekvivalentiškumą.

Kryžminiame farmakokinetikos tyrime ReFacto AF farmakokinetikos parametrai 25 anksčiau preparato vartojusiems pacientams (≥ 12 metų) buvo nustatyti tyrimo pradžioje ir toliau stebimi po pakartotinio ReFacto AF vartojimo šešis mėnesius. 6-tojo mėnesio ir tyrimo pradžios farmakokinetikos geometrinių mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykis pagal kompensavimą, AUC_t ir AUC_∞, buvo atitinkamai 107 %, 100 % ir 104 %. Aukščiau nurodytų 6-tojo mėnesio ir tyrimo pradžios farmakokinetikos parametrų atitinkami 90 % patikimumo intervalai buvo nuo 80 % iki 125 % ekvivalentiškumo lango ribose. Tai rodo nuo laiko priklausančių ReFacto AF farmakokinetikos savybių pokyčių nebuvimą.

Tas pats tyrimas, kuriame ReFacto AF ir viso ilgio rekombinantinio faktoriaus VIII (FLrFVIII) lyginamojo preparato vaistų stiprumas bei FVIII aktyvumas paciento plazmoje, vertinamas pagal pacientų mėginius, buvo nustatomas centrinėje laboratorijoje atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą, rodo, kad taikant standartinį biologinio ekvivalentiškumo principą, ReFacto AF farmakokinetika 30 anksčiau preparato vartojusių pacientų (≥ 12 metų) atitinka FLrFVIII.

PNP ReFacto farmakokinetikos parametrai buvo įvertinti taikant chromogeninį tyrimą. Šių pacientų (n=59; vidutinis amžius 10 ± 8,3 mėnesių) vidutinis kompensavimas 0 savaitę buvo 1,5 ± 0,6 TV/dl vienam TV/kg (nuo 0,2 iki 2,8 TV/dl vienam TV/kg), kuris buvo mažesnis nei nustatytas ReFacto gydytiems PVP 0 savaitę, kurių vidutinis kompensavimas buvo 2,4 ± 0,4 TV/dl vienam TV/kg (nuo 1,1 iki 3,8 TV/dl vienam TV/kg). PNP vidutinis kompensavimas nekito laiko intervale (matuotas 5 apsilankymų metu per 2 metus) ir buvo nuo 1,5 iki 1,8 TV/dl vienam TV/kg. Populiacijos farmakokinetikos modeliavimas naudojant 44 PNP duomenis rodė 8,0 ± 2,2 valandų vidutinę numatomą pusėjimo trukmę.

ReFacto AF tyrimo, kuriame dalyvavo 19 PNP, 17 vaikų, kurių amžius nuo 28 parų iki mažiau kaip 2 metų, pradžioje nustatytas 1,32 (±0,65) TV/dl kompensavimas vienam TV/kg, o 2 vaikams, kurių amžius nuo 2 iki <6 metų, – 1,7 ir 1,8 TV/dl vienam TV/kg. Išskyrus atvejus, kai buvo nustatytas slopinimas, vidutinis kompensavimas buvo stabilus visą laiką (per 6 vizitus 2 metų laikotarpiu), o atskirų verčių diapazonas buvo nuo 0 (esant inhibitorių) iki 2,7 TV/dl vienam TV/kg.

Tyrimo, kuriame dalyvavo 37 PVP vaikai, metu nustatyti ReFacto AF farmakokinetiniai parametrai po 50 TV/kg dozės pateikti lentelėje toliau.

FVIII farmakokinetinių parametrų vidurkis ± SN po vienos 50 TV/kg dozės PVP vaikams		
FK parametras	Tiriamųjų skaičius	Vidurkis[a] ± SN
Kompensavimas, TV/dl vienam TV/kg		
Amžius <6 metai	17	1,7 ±0,4
Amžius nuo 6 iki <12 metų	19	2,1 ±0,8
C_{max}, TV/ml[b]	19	0,9 (45)
AUC_{inf}, TV·h/ml[b]	14	9,9 (41)
$t_{½}$, h[b]	14	9,1 ±1,9
CL, ml/h/kg[b]	14	4,4 (30)
V_{pb}, ml/kg[b]	14	56,4 (15)

[a] Geometrinis vidurkis (geometrinis KK%) visiems parametrams, išskyrus aritmetinį vidurkį ± SN vertinant laipsninį kompensavimą ir $t_{½}$.
[b] Tik nuo 6 iki <12 metų pacientams.
Santrumpos: C_{max} – maksimali stebėta koncentracija plazmoje; KK – kintamumo koeficientas; AUC_{inf} –plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive nuo nulio ekstrapoliuotas iki laiko begalybės; $t_{½}$ – galutinis pūslinio gyvavvimo laikas; CL – klirensas; V_{pb} –pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Galimo kancerogeniškumo ar toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai
Sacharozė
Kalcio chlorido dihidratas
L-histidinas
Polisorbatas 80
Natrio chloridas

Tirpiklis
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, įskaitant kitus infuzinius tirpalus, negalima.

Reikia naudoti tik pakuotėje esantį infuzinį rinkinį, nes preparatas gali pasidaryti neveiksmingas, jei VIII koaguliacijos faktorius adsorbuosis ant vidinių infuzinės įrangos sienelių.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Preparatą galima tik vieną kartą išimti iš šaldytuvo ir kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) laikyti ne ilgiau kaip 3 mėn. Pasibaigus šiam laikymo kambario temperatūroje laikui, preparato negalima vėl dėti į šaldytuvą; jį reikia vartoti arba išmesti.

Paruošus

Nustatyta, kad vartojamas preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 3 valandas, laikant ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Vaistinio preparato sudėtyje nėra konservantų; paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant arba ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo. Už kitas laikymo sąlygas ir trukmę atsako vartotojas.

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV, 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Vaistinio preparato sudėtyje nėra konservantų; paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant arba ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo arba pilkos spalvos galiuko dangtelio nuėmimo. Už kitas laikymo sąlygas ir trukmę atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV, 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Vaistinį preparatą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
250 TV, 500 TV, 1000 TV arba 2000 TV milteliai (I tipo stiklo) 10 ml flakone su (butilo) kamščiu bei nuplėšiama (aliuminio) plomba ir 4 ml tirpiklio užpildytame (I tipo stiklo) švirkšte su stūmoklio (butilo) kamščiu, galiuko (butilo) dangteliu ir sterilus vaistų ruošimo flakono adapteris, sterilus infuzinis rinkinys, alkoholiu suvilgyti tamponai, pleistras ir marlinis kompresas.

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV, 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV arba 3000 TV liofilizuoti milteliai užpildyto švirkšto (I tipo stiklo) vamzdelio viršutinėje dalyje ir 4 ml tirpiklio vamzdelio apatinėje dalyje su butilo gumos stūmokliais ir uždoriu, vienas surenkamas stūmoklio strypelis, sterilus nuorinimo polipropileno dangtelis, sterilus infuzinis rinkinys, alkoholiu suvilgyti tamponai, pleistras ir marlinis kompresas.

Pakuotėje yra 1 rinkinys.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Flakoną liofilizuotų preparato miltelių injekciniam tirpalui reikia paruošti naudojant užpildytame švirkšte esantį tirpiklį [natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalą] ir sterilų vaistų ruošimo flakono adapterį. Flakoną reikia švelniai sukioti, kol visi milteliai ištirps. Papildomą informaciją apie ruošimą ir vartojimą žr. pakuotės lapelio 3 skyriuje.

Paruoštą tirpalą reikia įsiurbti atgal į švirkštą. Tirpalas bus skaidrus arba kiek opalinis ir bespalvis. Tirpalą reikia išpilti, jei jame yra matomų dalelių ar pakito spalva.

ReFacto AF 250 TV, 500 TV, 1000 TV, 2000 TV, 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
Užpildyto švirkšto vamzdelio viršutinėje dalyje esančius liofilizuotus miltelius reikia paruošti naudojant užpildyto švirkšto apatinėje dalyje esantį tirpiklį [9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą]. Užpildytą švirkštą reikia švelniai sukioti, kol visi milteliai ištirps. Papildomos informacijos apie ruošimą ir vartojimą žr. pakuotės lapelio 3 skyriuje.

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis. Tirpalą reikia išpilti, jeigu jame yra matomų kietų dalelių arba yra pakitusi spalva.

Paruošto preparato sudėtyje yra polisorbato 80, kuris didina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHF) ekstrakcijos iš polivinilchlorido (PVC) greitį. Ruošiant ir vartojant preparatą (įskaitant laiką, kai po paruošimo preparatas laikomas PVC talpyklėje), į tai reikia atsižvelgti. Svarbu atidžiai vykdyti 6.3 skyriuje pateiktas rekomendacijas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. balandžio 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. balandžio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

REFACTO AF IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

moroktokogas alfa
(rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 250 TV moroktokogo alfa (maždaug 62,5 TV/ml po paruošimo).

1 flakonas: 500 TV moroktokogo alfa (maždaug 125 TV/ml po paruošimo).

1 flakonas: 1 000 TV moroktokogo alfa (maždaug 250 TV/ml po paruošimo).

1 flakonas: 2 000 TV moroktokogo alfa (maždaug 500 TV/ml po paruošimo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sacharozė,
kalcio chlorido dihidratas,
L-histidinas,
polisorbatas 80,
natrio chloridas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas, kuriame yra 250 TV moroktokogo alfa
1 flakonas, kuriame yra 500 TV moroktokogo alfa
1 flakonas, kuriame yra 1 000TV moroktokogo alfa
1 flakonas, kuriame yra 2 000 TV moroktokogo alfa

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 4 ml tirpiklio
1 flakono adapteris
1 sterilus infuzinis rinkinys
2 alkoholiu suvilgyti tamponai
1 pleistras
1 marlė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną, paruošus miltelius.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pasibaigus tinkamumo laikui, vartoti negalima.

Po paruošimo vartoti iš karto arba per 3 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti 2 °C–8 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

ReFacto AF galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) ne ilgiau kaip 3 mėn.
Vaisto negalima dėti į šaldytuvą, jeigu jis prieš tai buvo laikomas kambario temperatūroje.

Išėmimo iš šaldytuvo data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Paruošto tirpalo likučius reikia išpilti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. GAMINTOJO SUTEIKTAS SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

REFACTO AF FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ReFacto AF 250 TV milteliai injekciniam tirpalui

ReFacto AF 500 TV milteliai injekciniam tirpalui

ReFacto AF 1 000 TV milteliai injekciniam tirpalui

ReFacto AF 2 000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Moroktokogas alfa
(rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Laikyti šaldytuve

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

REFACTO AF UŽPILDYTO TIRPIKLIO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ReFacto AF tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną, paruošus miltelius.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

6. KITA

Laikyti šaldytuve

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

ReFacto AF 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

ReFacto AF 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

ReFacto AF 3 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

Moroktokogas alfa
(rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 užpildytas švirkštas: 250 TV moroktokogo alfa (maždaug 62,5 TV/ml po paruošimo).

1 užpildytas švirkštas: 500 TV moroktokogo alfa (maždaug 125 TV/ml po paruošimo).

1 užpildytas švirkštas: 1 000 TV moroktokogo alfa (maždaug 250 TV/ml po paruošimo).

1 užpildytas švirkštas: 2 000 TV moroktokogo alfa (maždaug 500 TV/ml po paruošimo).

1 užpildytas švirkštas: 3 000 TV moroktokogo alfa (maždaug 750 TV/ml po paruošimo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.
Sacharozė,
kalcio chlorido dihidratas,
L-histidinas,
polisorbatas 80,
natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte FuseNGo.

1 užpildytas švirkštas (su 250 TV miltelių viršutinėje vamzdelio dalyje ir 4 ml tirpiklio apatinėje vamzdelio dalyje)
1 užpildytas švirkštas (su 500 TV miltelių viršutinėje vamzdelio dalyje ir 4 ml tirpiklio apatinėje vamzdelio dalyje)
1 užpildytas švirkštas (su 1 000 TV miltelių viršutinėje vamzdelio dalyje ir 4 ml tirpiklio apatinėje vamzdelio dalyje)

1 užpildytas švirkštas (su 2 000 TV miltelių viršutinėje vamzdelio dalyje ir 4 ml tirpiklio apatinėje vamzdelio dalyje)
1 užpildytas švirkštas (su 3 000 TV miltelių viršutinėje vamzdelio dalyje ir 4 ml tirpiklio apatinėje vamzdelio dalyje)

1 stūmoklio strypelis
1 sterilus infuzinis rinkinys
2 alkoholiu suvilgyti tamponai
1 pleistras
1 marlė
1 sterilus nuorinimo dangtelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą vaistą reikia vartoti nedelsiant arba ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo arba po pilko guminio galiuko dangtelio nuėmimo nuo švirkšto.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C–8 °C).
Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

ReFacto AF galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) ne ilgiau kaip 3 mėn.
Vaisto negalima dėti į šaldytuvą, jeigu jis prieš tai buvo laikomas kambario temperatūroje.

Išėmimo iš šaldytuvo data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. GAMINTOJO SUTEIKTAS SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 1 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 2 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

ReFacto AF 3 000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Moroktokogas alfa
(rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV moroktokogo alfa vienkartiniam vartojimui į veną.

500 TV moroktokogo alfa vienkartiniam vartojimui į veną.

1 000 TV moroktokogo alfa vienkartiniam vartojimui į veną.

2 000 TV moroktokogo alfa vienkartiniam vartojimui į veną.

3 000 TV moroktokogo alfa vienkartiniam vartojimui į veną.

6. KITA

Laikyti šaldytuve

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

moroktokogas alfa (rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ReFacto AF ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ReFacto AF
3. Kaip vartoti ReFacto AF
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Refacto AF
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ReFacto AF ir kam jis vartojamas

ReFacto AF sudėtyje yra veikliosios medžiagos moroktokogo alfa, žmogaus VIII koaguliacijos faktoriaus. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujas galėtų krešėti ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka), nepakanka VIII faktoriaus arba jis veikia netinkamai.

ReFacto AF vartojamas hemofilija A sergančių suaugusiųjų ir visų vaikų (įskaitant naujagimius) kraujavimui gydyti ir išvengti (profilaktikai).

2. Kas žinotina prieš vartojant ReFacto AF

ReFacto AF vartoti negalima

- jeigu yra alergija moroktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu yra alergija žiurkėnų baltymams.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti ReFacto AF

- jeigu pasireiškė alerginės reakcijos. Alerginių reakcijų požymiai gali būti šie: kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, patinimas, dilgėlinė, niežulys, krūtinės veržimas, švokščiantis kvėpavimas ir nukritęs kraujospūdis. Anafilaksija yra sunki alerginė reakcija, kuriai būdingas pasunkėjęs rijimas ir (arba) kvėpavimas, paraudęs ar patinęs veidas ir (arba) rankos). Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių požymių, nedelsdami nutraukite infuziją ir kreipkitės į gydytoją arba kvieskite greitąją pagalbą. Pasireiškus sunkioms alerginėms reakcijoms, gali reikėti taikyti kitą gydymą;

- žinoma vaistų su VIII faktoriumi komplikacija yra inhibitorių (slopinančiųjų antikūnų) susidarymas. Šie inhibitoriai, ypač jeigu jų daug, gali trikdyti tinkamą gydymo eigą, todėl Jus arba Jūsų vaiką atidžiai stebės, ar nesusidaro tokių inhibitorių. Jeigu Jūsų arba Jūsų vaiko kraujavimo ReFacto AF nesuvaldo, nedelsdami pasakykite gydytojui;

- jeigu kraujavimas nesustoja, kaip buvo tikėtasi. Kreipkitės į gydytoją arba kvieskite greitąją pagalbą.

Kiti vaistai ir ReFacto AF

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ReFacto AF gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

ReFacto AF sudėtyje yra natrio

Paruošus, kiekviename ReFacto AF flakone yra 1,27 mmol (arba 29 mg) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Gali būti, kad, priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir ReFacto AF dozės, Jums gali būti skirti keli flakonai iškart. Į tai turite atsižvelgti, jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti ReFacto AF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą ReFacto AF turi pradėti gydytojas, turintis hemofilija A sergančių pacientų gydymo patirties. Gydytojas nuspręs, kokią ReFacto AF dozę Jums reikia vartoti. Vaisto dozė ir gydymo trukmė priklausys nuo Jūsų būklės ir pakeičiamojo gydymo VIII faktoriumi reikalingumo. ReFacto AF leidžiamas į veną keletą minučių. Pacientai arba juos prižiūrintys asmenys gali suleisti ReFacto AF, jeigu buvo tinkamai išmokyti tai daryti.

Gydymo metu gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą ReFacto AF dozę.
Prieš vykdami į kelionę kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą. Į keliones reikia vežtis numatomam gydymui pakankamą VIII faktoriaus preparato kiekį.

Rekomenduojama kiekvieną kartą, kai vartojate ReFacto AF, užsirašyti ant dėžutės nurodytą preparato pavadinimą ir preparato serijos numerį. Vieną iš ant flakono užklijuotų nulupamų etikečių galite užklijuoti serijos numeriui savo dienyne užregistruoti arba šalutiniam poveikiui nurodyti.

Ruošimas ir vartojimas

Žemiau pateiktos ReFacto AF tirpalo ruošimo ir vartojimo taisyklės. Pacientas turi laikytis gydytojų nurodytų specialių ruošimo ir vartojimo taisyklių.

Ruošimui naudokite tik dėžutėje pateiktą užpildytą švirkštą. Švirkštimui galima naudoti kitus sterilius vienkartinius švirkštus.

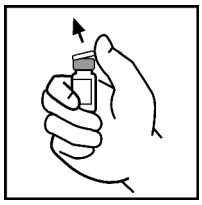
ReFacto AF skiriamas infuzija į veną (i.v.), liofilizuotus miltelius injekciniam tirpalui paruošus su švirkšte esančiu tirpikliu [natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu]. ReFacto AF negalima maišyti su kitais infuziniais tirpalais.

Visuomet prieš tirpalo ruošimą ir vartojimą reikia nusiplauti rankas. Ruošimo metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų (svarbu, kad būtų švaru ir nepatektų mikroorganizmų).

Tirpalo ruošimas:

1. Flakonas su liofilizuotais ReFacto AF milteliais ir tirpikliu užpildytas švirkštas turi būti kambario temperatūros.

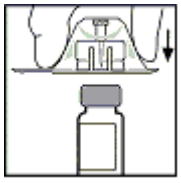
2. Nuimkite plastikinį gaubtelį nuo ReFacto AF flakono, kad būtų matoma centrinė guminio kamščio dalis.



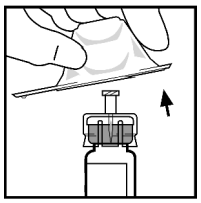
3. Kamštelio paviršių nuvalykite alkoholiu ar kitu antiseptiniu tirpalu suvilgytu tamponu ir palaukite, kol išdžius. Nuvalę nelieskite guminio kamštelio, bei neleiskite, kad kas nors prie jo prisiliestų.

4. Nuplėškite dangtelį nuo permatomos plastikinės adapterio pakuotės. Adapterio neišimkite iš pakuotės.

5. Padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus. Paėmę už adapterio pakuotės, pakelkite adapterį virš flakono. Stipriai spauskite pakuotę žemyn, kol adapteris įsitvirtins flakono viršuje ir smaigalys perdurs flakono kamštelį.

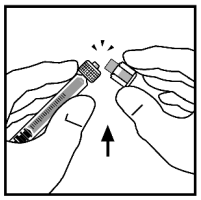


6. Nuimkite pakuotę nuo adapterio ir ją išmeskite.

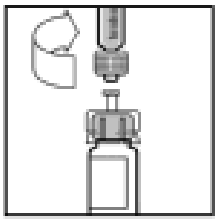


7. Įkišę galą į švirkšto kamštelio angą ir stipriai spausdami bei sukdami, kol saugiai įsitvirtins kamštelyje, prijunkite stūmoklio galą prie tirpiklio švirkšto.

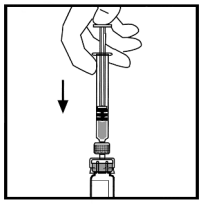
8. Nulaužkite lengvai nuimamą plastikinį gaubtelį nuo tirpiklio švirkšto galiuko (lankstydami gaubtelį aukštyn ir žemyn, kol nulūžta per tą vietą, kur yra perforacijos). Nelieskite gaubtelio vidinio paviršiaus ar švirkšto galiuko. Gaubtelį gali prireikti vėl uždėti (jei paruoštas ReFacto AF nesušvirkščiamas nedelsiant), todėl padėkite jį atskirai viršutine dalimi žemyn.



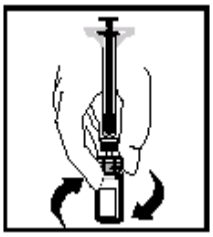
9. Padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus. Prijunkite tirpiklio švirkštą prie flakono adapterio, stipriai spausdami bei sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol užsifiksuos, įkiškite švirkšto galiuką į adapterio angą.



10. Iš lėto atleiskite stūmoklį, kad sušvirkštumėte visą tirpiklį į ReFacto AF flakoną.



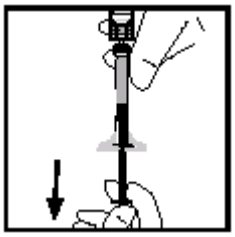
11. Neatjungdami švirkšto nuo adapterio, **švelniai** pasukiokite flakoną, kol milteliai ištirps.



12. Prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra matomų dalelių. Tirpalas bus skaidrus arba kiek opalinis ir bespalvis.

    Pastaba. Jei infuzijai reikia daugiau kaip vieno ReFacto AF flakono, kiekvieno flakono turinys turi būti paruoštas pagal šioje instrukcijoje pateiktus nurodymus.Tirpiklio švirkštą reikia nuimti, paliekant flakono adapterį. Tam, kad susiurbti paruoštą tirpalą iš atskirų flakonų, galima naudoti vieną didelį „luer lock“ švirkštą.

13. Įsitikinę, kad švirkšto stūmoklis yra visiškai atleistas, apverskite flakoną. Per flakono adapterį iš lėto įsiurbkite visą tirpalą atgal į švirkštą.



14. Atskirkite švirkštą nuo flakono adapterio, jį švelniai traukdami ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę. Flakoną ir adapterį sunaikinkite.

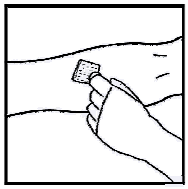
    Pastaba. Jei tirpalas vartojamas ne iš karto, reikia rūpestingai uždėti švirkšto dangtelį. Nelieskite švirkšto galiuko ar gaubtelio vidinės dalies.

ReFacto AF tirpalą reikia suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo. Paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje.

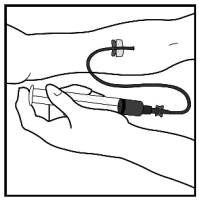
Vartojimas (infuzija į veną):

ReFacto AF reikia suleisti naudojant šiame rinkinyje pateiktą infuzinį rinkinį ir užpildytą tirpiklio švirkštą arba sterilų vienkartinį plastikinį „luer lock“ švirkštą.

1. Prijunkite švirkštą prie infuzijos rinkinio vamzdelio „luer“ jungties galo.
2. Uždėkite turniketą ir paruoškite injekcijos vietą gerai nuvalydami odą rinkinyje pateiktu alkoholiu suvilgytu tamponu.



3. Įveskite ant infuzijos rinkinio vamzdelių esančią adatą į veną, kaip nurodė gydytojas, ir nuimkite turniketą. Švirkštu pašalinkite iš infuzijos rinkinio vamzdelio visą orą. Paruoštą preparatą reikia suleisti į veną per kelias minutes. Rekomenduojamą infuzijos greitį gydytojas gali keisti, kad geriau toleruotumėte infuziją.



Tirpalo likučius, tuščią flakoną (flakonus), panaudotus adatas ir švirkštus išmeskite į tinkamą medicininių atliekų talpyklę, nes nepašalinus šios atliekos gali sužaloti kitus žmones.

Ką daryti pavartojus per didelę ReFacto AF dozę?

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti ReFacto AF

Negalima nutraukti ReFacto AF vartojimo nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Pasireiškus **sunkioms, staigioms alerginėms** (anafilaksinėms) **reakcijoms**, infuziją **reikia nedelsiant nutraukti**. Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų alerginių (padidėjusio jautrumo) reakcijų ankstyvųjų simptomų, **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**:

- bėrimas, dilgėlinė, ruplės, bendras niežulys;
- lūpų ir liežuvio patinimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas, švokščiantis kvėpavimas, krūtinės veržimas;
- bloga bendra savijauta;
- svaigulys ir sąmonės netekimas

Pasireiškus sunkiems simptomams, įskaitant kvėpavimo pasunkėjimą ir (beveik) alpimą, skubiai reikalinga greitoji medicininė pagalba. Sunkios, staigios alerginės (anafilaksinės) reakcijos nedažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų).

Inhibitorių atsiradimas

Anksčiau VIII faktoriaus vaistais negydytiems vaikams, labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) gali atsirasti slopinančių antikūnų (žr. 2 skyrių); tačiau pacientams, kurie anksčiau vartojo VIII faktorių (buvo gydyti ilgiau kaip 150 dienų), rizika nedažna (mažiau kaip 1 iš 100 pacientų). Jei taip atsitiktų, Jūsų ar Jūsų vaiko vaistai gali nebeveikti tinkamai ir gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją..

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireišti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- inhibitorių atsiradimas pacientams, kurie prieš tai nėra buvę gydomi VIII faktoriaus preparatais;
- galvos skausmas;
- kosulys;
- sąnarių skausmas;
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- kraujavimas;
- svaigulys;
- apetito sumažėjimas, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, pykinimas;
- dilgėlinė, išbėrimas, niežulys;
- raumenų skausmas;
- šiurpulys, reakcijos kateterio įvedimo vietoje;
- tam tikri kraujo tyrimai gali rodyti antikūnų prieš VIII faktorių padidėjimą.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- inhibitorių atsiradimas pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi VIII faktoriaus preparatais (rečiau kaip 1 iš 100 pacientų);
- sunki alerginė reakcija;
- tirpimas, mieguistumas, pakitęs skonis;
- krūtinės skausmas, greitas širdies plakimas, perplakimai;
- sumažėjęs kraujospūdis, venų skausmas ir paraudimas, susijęs su trombų susidarymu, karščio pylimas;
- dusulys;
- padidėjęs prakaitavimas;
- silpnumas, reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant skausmą;
- nedidelis širdies fermentų aktyvumo padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, bilirubino kiekio padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ReFacto AF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti, kad nebūtų pažeistas užpildytas tirpiklio švirkštas.

Jūsų patogumui vaistą galima tik vieną kartą išimti iš šaldytuvo ir kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) laikyti ne ilgiau kaip 3 mėn. Pasibaigus šiam laikymo kambaryje laikui, preparato negalima vėl dėti į šaldytuvą; jį reikia vartoti arba išmesti. Užrašykite ant išorinės dėžutės datą, kada ReFacto AF buvo išimtas iš šaldytuvo ir pradėtas laikyti kambario temperatūroje (ne

aukštesnėje kaip 25 °C). Laikykite flakoną išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą tirpalą reikia suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

Tirpalas bus skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis. Pastebėjus drumstumą arba matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ReFacto AF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra moroktokogas alfa (rekombinantinis VIII kraujo koaguliacijos faktorius). Kiekviename ReFacto AF flakone yra 250, 500, 1000 arba 2000 TV moroktokogo alfa.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chlorido dihidratas, L-histidinas, polisorbatas 80 ir natrio chloridas (žr. „ReFacto AF sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje). Ruošimui taip pat tiekiamas tirpiklis [natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas].
- Paruošus naudojant pateiktą tirpiklį [natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalą], kiekviename flakone yra atitinkamai 62,5, 125, 250 arba 500 TV (priklausomai nuo moroktokogo alfa dozės, t. y., 250, 500, 1000 arba 2000 TV) moroktokogo alfa viename ml paruošto injekcinio tirpalo.

ReFacto AF išvaizda ir kiekis pakuotėje

ReFacto AF tiekiamas kaip injekciniai milteliai stiklo flakone; tirpiklis tiekiamas užpildytame švirkšte.

Pakuotės turinys:

- vienas 250, 500, 1000 arba 2000 TV moroktokogo alfa miltelių flakonas;
- vienas užpildytas tirpiklio švirkštas, 4 ml ruošimui skirto sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, su vienu stūmokliu;
- vienas sterilus vaistų ruošimo flakono adapteris;
- vienas sterilus infuzinis rinkinys;
- du alkoholiu suvilgyti tamponai;
- vienas pleistras;
- vienas marlinis kompresas.

Registruotojas

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

Gamintojai

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

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį regsitruotojo atstovą:

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 A.E
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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ReFacto AF 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte
ReFacto AF 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte

Moroktokogas alfa (rekombinantinis žmogaus VIII koaguliacijos faktorius)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ReFacto AF ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ReFacto AF
3. Kaip vartoti ReFacto AF
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Refacto AF
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ReFacto AF ir kam jis vartojamas

ReFacto AF sudėtyje yra veikliosios medžiagos moroktokogo alfa, žmogaus VIII koaguliacijos faktoriaus. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujas galėtų krešėti ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (įgimta VIII faktoriaus stoka), nepakanka VIII faktoriaus arba jis veikia netinkamai.

ReFacto AF vartojamas hemofilija A sergančių suaugusiųjų ir visų vaikų (įskaitant naujagimius) kraujavimui gydyti ir išvengti (profilaktikai).

2. Kas žinotina prieš vartojant ReFacto AF

ReFacto AF vartoti negalima

- jeigu yra alergija moroktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu yra alergija žiurkėnų baltymams.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti ReFacto AF

- jeigu pasireiškė alerginės reakcijos. Alerginių reakcijų požymiai gali būti šie: kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, patinimas, dilgėlinė, niežulys, krūtinės veržimas, švokščiantis kvėpavimas ir nukritęs kraujospūdis. Anafilaksija yra sunki alerginė reakcija, kuriai būdingas pasunkėjęs rijimas ir (arba) kvėpavimas, paraudęs ar patinęs veidas ir (arba) rankos). Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių požymių, nedelsdami nutraukite infuziją ir kreipkitės į gydytoją arba kvieskite greitąją pagalbą. Pasireiškus sunkioms alerginėms reakcijoms, gali reikėti taikyti kitą gydymą;

- žinoma vaistų su VIII faktoriumi komplikacija yra inhibitorių (slopinančiųjų antikūnų) susidarymas. Šie inhibitoriai, ypač jeigu jų daug, gali trikdyti tinkamą gydymo eigą, todėl Jus arba Jūsų vaiką atidžiai stebės, ar nesusidaro tokių inhibitorių. Jeigu Jūsų arba Jūsų vaiko kraujavimo ReFacto AF nesuvaldo, nedelsdami pasakykite gydytojui;

- jeigu kraujavimas nesustoja, kaip buvo tikėtasi. Kreipkitės į gydytoją arba kvieskite greitąją pagalbą.

Kiti vaistai ir ReFacto AF

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ReFacto AF gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

ReFacto AF sudėtyje yra natrio

Paruošus, kiekviename ReFacto AF užpildytame švirkšte yra 1,27 mmol (arba 29 mg) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Gali būti, kad, priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir ReFact AF dozės, Jums gali būti skirti keli užpildyti švirkštai iškart. Į tai turite atsižvelgti, jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti ReFacto AF

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą ReFacto AF turi pradėti gydytojas, turintis hemofilija A sergančių pacientų gydymo patirties. Gydytojas nuspręs, kokią ReFacto AF dozę Jums reikia vartoti. Vaisto dozė ir gydymo trukmė priklausys nuo Jūsų būklės ir pakeičiamojo gydymo VIII faktoriumi reikalingumo. ReFacto AF leidžiamas į veną keletą minučių. Pacientai arba juos prižiūrintys asmenys gali suleisti ReFacto AF, jeigu buvo tinkamai išmokyti tai daryti.

Gydymo metu gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą ReFacto AF dozę.
Prieš vykdami į kelionę kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą. Į keliones reikia vežtis numatomam gydymui pakankamą VIII faktoriaus preparato kiekį.

Rekomenduojama kiekvieną kartą, kai vartojate ReFacto AF, užsirašyti ant dėžutės nurodytą preparato pavadinimą ir preparato serijos numerį. Vieną iš ant užpildyto švirkšto užklijuotų nulupamų

etikečių galite užklijuoti serijos numeriui savo dienyne užregistruoti arba šalutiniam poveikiui nurodyti.

Ruošimas ir vartojimas

Žemiau pateiktos užpildytame švirkšte esančio ReFacto AF tirpalo paruošimo ir vartojimo taisyklės. Pacientas turi laikytis gydytojo nurodytų specialių ruošimo ir vartojimo taisyklių.

Paruoštas ReFacto AF skiriamas infuzija į veną *(i. v.).* Užpildytame švirkšte yra dvi ertmės: vienoje ertmėje yra ReFacto AF liofilizuoti milteliai, o kitoje – tirpiklis [9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas]. Šioje instrukcijoje šis įtaisas bus vadinamas užpildytu švirkštu.

Milteliams ruošti naudokite tik dėžutėje esantį užpildytą švirkštą. Vartojant galima naudoti ir kitokius vienkartinius švirkštus.

ReFacto AF negalima maišyti su kitokiais infuziniais tirpalais.

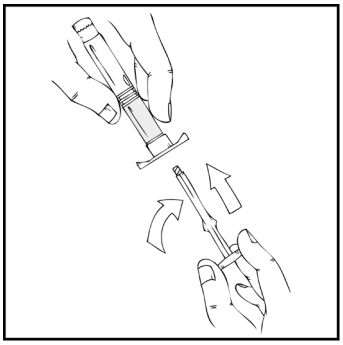
Pastaba. Jeigu infuzijai reikia suvartoti daugiau kaip vieną ReFacto AF užpildytą švirkštą, kiekvieną švirkštą reikia ruošti laikantis specialių nurodymų. Ištraukiant paruoštą turinį iš kiekvieno švirkšto, galima naudoti atskirą 10 cm^3 ar didesnį *luer lock* švirkštą (nėra šiame rinkinyje, žr. „**Papildomos instrukcijos**“).

Pasiruošimas

1. Prieš atlikdami šias procedūras, visada nusiplaukite rankas.
2. Ruošimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos taisyklių (tai reiškia, kad turi būti švaru ir be mikroorganizmų).
3. Visas šio vaistinio preparato ruošimui ir vartojimui naudojamas pakuotės dalis reikia panaudoti iš karto, kai tik atidaromos sterilios jų pakuotės, kad būtų kuo mažesnė jų ekspozicija oru.

Ruošimas

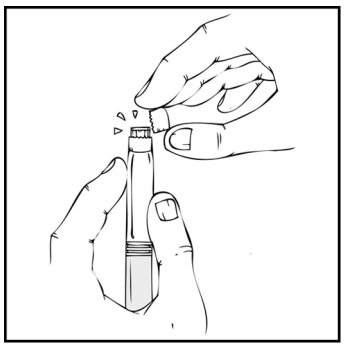
1. Palaikykite užpildytą švirkštą kambario tempertūroje.
2. Išimkite ReFacto AF užpildyto švirkšto rinkinio turinį ir padėkite ant švaraus paviršiaus, kad įsitikintumėte, jog yra visos reikiamos dalys.
3. Suimkite stūmoklio strypelį taip, kaip nurodyta toliau esančiame paveikslėlyje. Tvirtai įsukite stūmoklio strypelį į ertmę ReFacto AF užpildyto švirkšto gale, nesuimtame pirštais, spausdami ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol pajusite pasipriešinimą (maždaug 2 pasukimai).



Kad apsisaugotumėte nuo vaistinio preparato ištekėjimo, ruošimo proceso metu svarbu laikyti ReFacto AF užpildytą švirkštą vertikaliai (balti milteliai virš skaidraus tirpiklio).

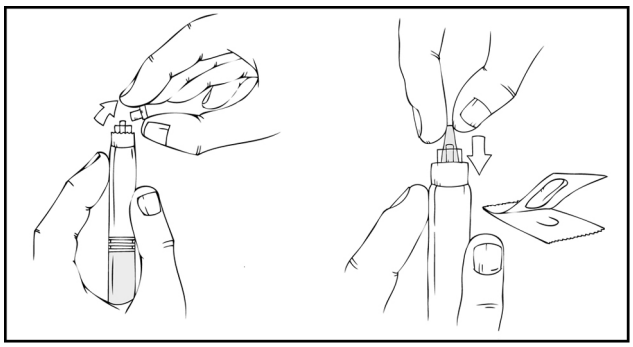
4. Laikydami užpildytą švirkštą vertikaliai, nuimkite baltą plombą (kurią pažeidus tai taptų matoma), nulenkdami iš dešinės į kairę (arba švelniais sukamaisiais judesiais), kad

nulaužtumėte per dangtelio perforacijas ir pasimatytų ReFacto AF užpildyto švirkšto galiuko pilkos spalvos gumos dangtelis.



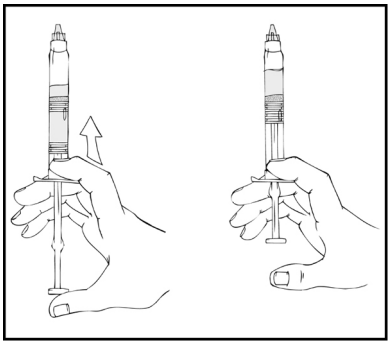
5. Išimkite iš pakuotės apsauginį mėlynos spalvos sterilų nuorinimo dangtelį.

   Ir toliau laikydami ReFacto AF užpildytą švirkštą vertikalioje padėtyje, nuimkite pilką guminį galiuko dangtelį ir pakeiskite jį apsauginiu mėlynos spalvos steriliu nuorinimo dangteliu. Šiame nuorinimo dangtelyje yra mažų skylučių, per kurias gali išeiti oras, kad būtų išvengta spaudimo padidėjimo. Stenkitės nepriliesti atviro švirkšto galo ar apsauginio mėlynos spalvos sterilaus nuorinimo dangtelio.

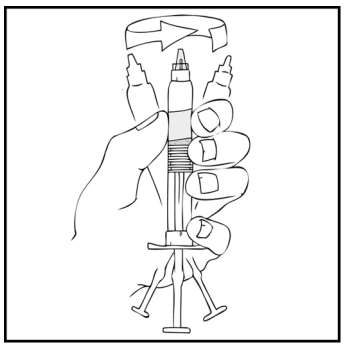


6. **Švelniai ir lėtai** stumkite stūmoklį, kol du stūmokliai užpildyto švirkšto viduje susitiks ir visas tirpiklis pateks į viršutinę švirkšto ertmę, kurioje yra ReFacto AF milteliai.

   Pastaba. Kad būtų išvengta skysčio ištekėjimo per švirkšto galą, nestumkite švirkšto stūmoklio pernelyg stipriai.

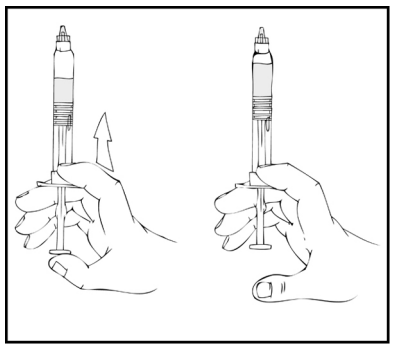


7. Laikydami ReFacto AF užpildytą švirkštą vertikaliai, **atsargiai** pasukiokite keletą kartų, kol milteliai ištirps.



Apžiūrėkite gautą tirpalą, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis. Tirpalą reikia išpilti, jeigu jame yra matomų kietųjų dalelių arba yra pakitusi spalva.

8. Laikydami ReFacto AF užpildytą švirkštą vertikaliai, atsargiai stumkite stūmoklį, kol pašalinsite didžiąją dalį, bet ne visą orą iš viršutinės švirkšto ertmės dalies.



ReFacto AF būtina suleisti per 3 valandas po paruošimo arba pilkos spalvos galiuko dangtelio nuėmimo nuo užpildyto švirkšto.

Jeigu neketinate vartoti ReFacto AF tirpalo nedelsiant, laikykite švirkštą vertikalioje padėtyje su apsauginiu mėlynos spalvos nuorinimo dangteliu ant švirkšto, kol pasiruošite infuzijai. Paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 3 valandas. Jeigu jo nesuvartojote per 3 valandas, tirpalą reikia išmesti.

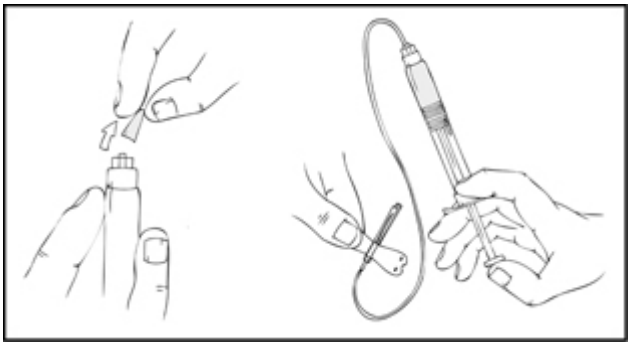
Vartojimas (infuzija į veną)

Gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas turi išmokyti Jus suleisti ReFacto AF. Kai tik išmoksite susileisti vaistą, galite vadovautis instrukcijomis, esančiomis pakuotės lapelyje.

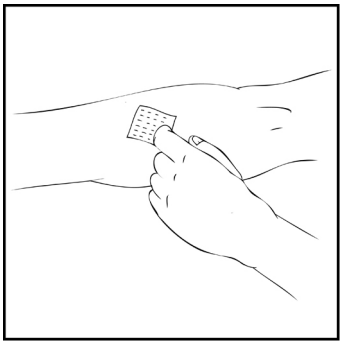
ReFacto AF vartojamas injekcijos į veną *(i. v.)* būdu paruošus miltelius su tirpikliu (0,9 % natrio chlorido tirpalu). Paruošus miltelius, prieš vartojimą ReFacto AF reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva.

ReFacto AF reikia vartoti naudojant injekcijos įtaisą, esantį rinkinyje, išskyrus atvejus, kai kitaip nurodo gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas.

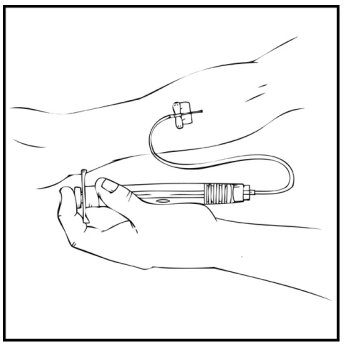
1. Nuimkite apsauginį mėlynos spalvos nuorinimo dangtelį ir tvirtai pritvirtinkite injekcijos į veną įtaisą, tiekiamą kartu su ReFacto AF užpildytu švirkštu.



2. Panaudokite turniketą ir paruoškite injekcijos vietą, odą gerai nuvalydami pakuotėje esančiu alkoholiu suvilgytu tamponėliu.



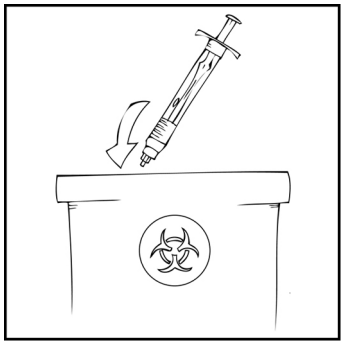
3. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį ir įdurkite injekcijos įtaiso adatą ,,drugelį" į veną, kaip nurodė gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas. Nuimkite turniketą. Paruoštą ReFacto AF tirpalą reikia suleisti į veną per keletą minučių. Gydytojas gali rekomenduoti keisti infuzijos greitį, kad infuzija Jums būtų patogesnė. Aptarkite injekcijos į veną procedūrą su savo gydytoju arba kitu sveikatos priežiūros specialistu. Nemėginkite susileisti vaisto, jeigu nesate tinkamai pasiruošęs.



Paruošto ReFacto AF negalima suleisti per tą patį vamzdelį arba talpyklę kartu su kitais vaistiniais preparatais.

4. Po ReFacto AF injekcijos ištraukite infuzijos įtaisą ir išmeskite. Vaistinio preparato likučiai injekcijos įtaise neturės įtakos gydymui.

Pastaba. Visus tirpalo likučius, tuščią užpildytą švirkštą ir panaudotas medicinines priemones išmeskite į tinkamą medicininėms atliekoms skirtą talpyklę, nes netinkamai išmestos šios medžiagos gali pakenkiti kitiems žmonėms.



Kiekvieną kartą vartojant ReFacto AF, rekomenduojama užsirašyti ReFacto AF užpildyto švirkšto etiketėje nurodytą serijos numerį. Serijos numeriui pažymėti galite panaudoti ReFacto AF užpildyto švirkšto nuplėšiamą etiketę.

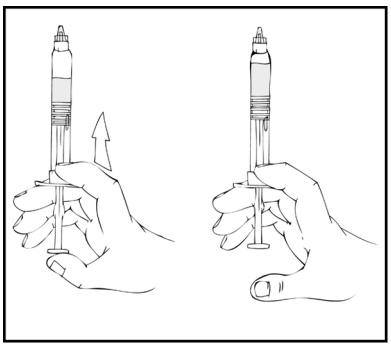
Papildomos instrukcijos

Kelių ReFacto AF užpildytų švirkštų turinio perkėlimas į 10 cm^3 ar didesnį *luer lock* švirkštą (10 cm^3 ar didesni *luer lock* švirkštai kartu netiekiami)

Toliau esančiose instrukcijose nurodyta, kaip paruošti tirpalą iš kelių ReFacto AF užpildytų švirkštų, naudojant 10 cm^3 ar didesnį *luer lock* švirkštą.

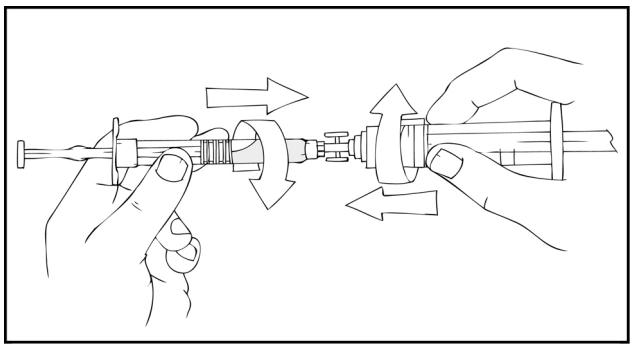
1. Paruoškite visus ReFacto AF užpildytus švirkštus pagal anksčiau pateiktas instrukcijas, pavaizduotas paruošimo nurodymuose (žr. skyrelius „Ruošimas“ ir „Vartojimas“).

   Laikydami ReFacto AF užpildytą švirkštą vertikalioje padėtyje, atsargiai stumkite stūmoklį, kol pašalinsite didžiąją dalį, bet ne visą orą, iš viršutinės švirkšto su vaistiniu preparatu ertmės.

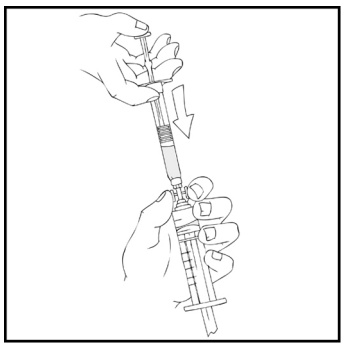


2. Iš pakuotės išimkite *luer-to-luer* švirkšto jungtį (*luer-to-luer* švirkšto jungtys kartu netiekiamos).

3. Pritvirtinkite sterilų 10 cm^3 ar didesnį *luer lock* švirkštą prie vienos švirkštų jungties angos, o ReFacto AF užpildytą švirkštą prie kitos priešingoje pusėje esančios angos.



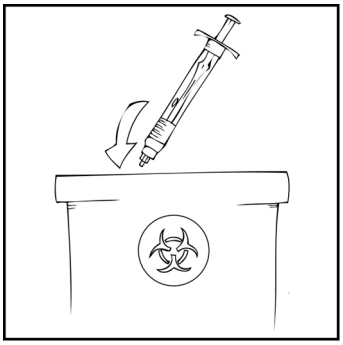
4. Laikydami ReFacto AF užpildytą švirkštą viršuje, lėtai spauskite stūmoklį, kol turinys subėgs į 10 cm^3 ar didesnį *luer lock* švirkštą.



5. Nuimkite tuščią ReFacto AF užpildytą švirkštą ir pakartokite anksčiau nurodytus 3 ir 4 veiksmus su visais papildomai paruoštais švirkštais.

6. Nuimkite *luer-to-luer* švirkšto jungtį nuo 10 cm^3 ar didesnio *luer lock* švirkšto ir sujunkite su injekcijos įtaisu, kaip aprašyta anksčiau nurodymuose, kaip vartoti užpildytus švirkštus [žr. skyrelį „Vartojimas (infuzija į veną)“].

   Pastaba. Visus tirpalo likučius, tuščią užpildytą švirkštą ir panaudotas medicinines priemones išmeskite į tinkamą medicininėms atliekoms skirtą talpyklę, nes netinkamai išmestos šios medžiagos gali pakenkiti kitiems žmonėms.



Ką daryti pavartojus per didelę ReFacto AF dozę?

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti ReFacto AF

Nenutraukite ReFacto AF vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Pasireiškus **sunkioms, staigioms alerginėms** (anafilaksinėms) **reakcijoms**, infuziją **reikia nedelsiant nutraukti**. Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų alerginių (padidėjusio jautrumo) reakcijų ankstyvųjų simptomų, **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**:

- bėrimas, dilgėlinė, ruplės, bendras niežulys;
- lūpų ir liežuvio patinimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas, švokščiantis kvėpavimas, krūtinės veržimas;
- bloga bendra savijauta;
- svaigulys ir sąmonės netekimas

Pasireiškus sunkiems simptomams, įskaitant kvėpavimo pasunkėjimą ir (beveik) alpimą, skubiai reikalinga greitoji medicininė pagalba. Sunkios, staigios alerginės (anafilaksinės) reakcijos nedažnos (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų)**.**

Inhibitorių atsiradimas

Anksčiau VIII faktoriaus vaistais negydytiems vaikams, labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) gali atsirasti slopinančių antikūnų (žr. 2 skyrių); tačiau pacientams, kurie anksčiau vartojo VIII faktorių (buvo gydyti ilgiau kaip 150 dienų), jų atsiranda nedažnai (rečiau kaip 1 iš 100 pacientų). Jei taip atsitiktų, Jūsų ar Jūsų vaiko vaistai gali nebeveikti tinkamai ir gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- inhibitorių atsiradimas pacientams, kurie prieš tai nėra buvę gydomi VIII faktoriaus preparatais;
- galvos skausmas;
- kosulys;
- sąnarių skausmas;
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- kraujavimas;
- svaigulys;
- apetito sumažėjimas, viduriavimas, vėmimas, skrandžio skausmas, pykinimas;
- dilgėlinė, išbėrimas, niežulys;
- raumenų skausmas;
- šiurpulys, reakcijos kateterio įvedimo vietoje;
- tam tikri kraujo tyrimai gali rodyti antikūnų prieš VIII faktorių padidėjimą.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- inhibitorių atsiradimas pacientams, kurie prieš tai buvo gydyti VIII faktoriaus preparatais (rečiau kaip 1 iš 100 pacientų);
- sunki alerginė reakcija;

- tirpimas, mieguistumas, pakitęs skonis;
- krūtinės skausmas, greitas širdies plakimas, perplakimai;
- sumažėjęs kraujospūdis, venų skausmas ir paraudimas, susijęs su trombų susidarymu, karščio pylimas;
- dusulys;
- padidėjęs prakaitavimas;
- silpnumas, reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant skausmą;
- nedidelis širdies fermentų aktyvumo padidėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, bilirubino kiekio padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ReFacto AF

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti, kad nebūtų pažeistas užpildytas tirpiklio švirkštas.

Jūsų patogumui vaistą galima tik vieną kartą išimti iš šaldytuvo ir kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) laikyti ne ilgiau kaip 3 mėn. Pasibaigus šiam laikymo kambaryje laikui, preparato negalima vėl dėti į šaldytuvą; jį reikia vartoti arba išmesti. Užrašykite ant išorinės dėžutės datą, kada ReFacto AF užpildytas švirkštas buvo išimtas iš šaldytuvo ir pradėtas laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Laikykite užpildytą švirkštą išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą tirpalą reikia suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo arba pilkos spalvos galiuko dangtelio nuėmimo.

Tirpalas bus skaidrus arba šiek tiek opalinis ir bespalvis. Pastebėjus drumstumą arba matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ReFacto AF sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra moroktokogas alfa (rekombinantinis VIII kraujo koaguliacijos faktorius). Kiekviename ReFacto AF užpildytame švirkšte yra 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV moroktokogo alfa.

  ReFacto AF užpildytame švirkšte yra tirpiklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo) moroktokogui alfa paruošti.

- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, kalcio chlorido dihidratas, L-histidinas, polisorbatas 80 ir natrio chloridas (žr. „ReFacto AF sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

- Paruošus naudojant pateiktą tirpiklį [9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą], paruošto injekcinio tirpalo mililitre yra atitinkamai 62,5, 125, 250, 500 arba 750 TV moroktokogo alfa (priklausomai nuo moroktokogo alfa dozės, t. y., 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV)

ReFacto AF išvaizda ir kiekis pakuotėje

ReFacto AF tiekiamas kaip injekciniai milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte, kuriame yra ReFacto AF miltelių viršutinėje švirkšto vamzdelio dalyje ir tirpiklio (9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo) apatinėje švirkšto vamzdelio dalyje

Pakuotės turinys:

- vienas užpildytas švirkštas, kuriame yra 250, 500, 1000, 2000 arba 3000 TV moroktokogo alfa miltelių ir 4 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo milteliams paruošti;
- vienas stūmoklio strypelis;
- vienas apsauginis mėlynos spalvos sterilus nuorinimo dangtelis;
- vienas sterilus infuzinis rinkinys;
- du alkoholiu suvilgyti tamponai;
- vienas pleistras;
- vienas marlinis kompresas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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 A.E
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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.