

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ReFacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 62,5 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 125 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 250 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 500 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera nominalnie 250 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 62,5 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera nominalnie 500 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 125 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera nominalnie 1000 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 250 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera nominalnie 2000 j.m.* moroktokogu alfa**.
Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 500 j.m. moroktokogu alfa.

ReFacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera nominalnie 3000 j.m.* moroktokogu alfa**.

Po rekonstytucji, każdy ml otrzymanego roztworu zawiera około 750 j.m. moroktokogu alfa.

*Aktywność (w jednostkach międzynarodowych) produktu jest określana przy użyciu testu chromogenego zgodnie z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność ReFacto AF wynosi 7600-13800 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII otrzymywany technologią rekombinowanego DNA z komórek jajnika chomika chińskiego (ang. CHO). Moroktokog alfa jest glikoproteiną zawierającą 1438 aminokwasów o sekwencji porównywalnej z sekwencją aminokwasów czynnika VIII o strukturze 90 + 80 kDa (czyli pozbawionego domeny B) i podobnych modyfikacjach post-translacyjnych, jak w cząsteczce czynnika VIII pochodzenia osocznego.

Wytwarzanie produktu ReFacto zostało zmodyfikowane w celu wyeliminowania jakiegokolwiek zewnątrzpochodnego białka ludzkiego lub zwierzęcego z procesu hodowli komórek, oczyszczania lub końcowej formulacji; równocześnie nazwa produktu leczniczego została zmieniona na ReFacto AF.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Po rekonstytucji jedna fiołka lub ampułko-strzykawka zawiera 1,27 mmol (29 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały lub prawie biały zbrylający się proszek

Przejrzysty, bezbarwny rozpuszczalnik

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Biały lub prawie biały zbrylający się proszek w górnej komorze ampułko-strzykawki

Przejrzysty, bezbarwny rozpuszczalnik w dolnej komorze ampułko-strzykawki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia VIII).

ReFacto AF może być stosowany u dorosłych i dzieci w każdym wieku, w tym także u noworodków.

ReFacto AF nie zawiera czynnika von Willebranda, i dlatego nie może być stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii typu A.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się dokonywanie odpowiedniego oznaczania aktywności czynnika VIII, w celu dostosowania dawki i częstości powtarzania infuzji. Poszczególni pacjenci mogą różnić się reakcją na leczenie czynnikiem VIII, osiągając różne stopnie odzysku w warunkach *in vivo* i różne okresy półtrwania. Może zająć konieczność dostosowania dawkowania ustalonego na podstawie masy ciała w przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Szczególnie w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ściśle monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań układu krzepnięcia (oznaczeń aktywności czynnika VIII).

Do kontrolowania aktywności czynnika VIII u pacjentów podczas leczenia produktem ReFacto AF zaleca się stosowanie metody z użyciem substratu chromogennego. W przypadku stosowania jednoetapowego testu krzepnięcia *in vitro* na bazie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) do określania aktywności czynnika VIII w próbkach krwi od pacjentów, wyniki aktywności czynnika VIII w osoczu mogą być znacząco zmienione poprzez zarówno typ odczynnika aPTT, jak i standard odniesienia zastosowany w oznaczeniu. Mogą też wystąpić znaczące rozbieżności między wynikiem jednoetapowego testu krzepnięcia na bazie aPTT, a wynikiem testu z zastosowaniem metody substratu chromogennego. W przypadku jednoetapowego testu krzepnięcia typowe jest uzyskiwanie wartości 20-50% niższych, niż w przypadku metody z użyciem substratu chromogennego. Standard laboratoryjny ReFacto AF może być zastosowany w celu korekty tych rozbieżności (patrz punkt 5.2). Jest to istotne zwłaszcza przy zmianie laboratorium lub stosowanego odczynnika.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Podawane dawki powinny być dostosowane do odpowiedzi klinicznej pacjenta. W przypadku obecności inhibitora, konieczne może być podawanie większych dawek lub zastosowanie innego właściwego, specyficznego postępowania.

Liczbę jednostek podawanego czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odpowiadają obecnym standardom WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest albo procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego) albo w j.m. (w stosunku do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu). Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości tego czynnika w 1 ml prawidłowego osocza ludzkiego.

Inny produkt zawierający moroktokog alfa dopuszczony do obrotu poza Europą ma inną aktywność, która jest określana za pomocą standardu wytwarzania skalibrowanego na Międzynarodowy Standard WHO z użyciem jednoetapowego testu krzepnięcia; nazwa tego produktu to XYNTHA. Ponieważ do produktów XYNTHA i ReFacto AF zastosowano różne metody oznaczania aktywności, 1 j.m. produktu XYNTHA (kalibracja metodą jednoetapowego testu krzepnięcia) odpowiada w przybliżeniu 1,38 j.m. produktu ReFacto AF (kalibracja metodą substratu chromogennego). Jeżeli pacjentowi otrzymującemu produkt XYNTHA zostanie przepisany produkt ReFacto AF, lekarz prowadzący powinien rozważyć dostosowanie dawki produktu na podstawie średnich wartości odzysku czynnika VIII.

Na podstawie aktualnego schematu dawkowania należy doradzić pacjentom z hemofilią typu A, aby w przypadku podróży zabrali ze sobą odpowiednią ilość czynnika VIII, wystarczającą na okres przewidywanego leczenia. Przed rozpoczęciem podróży pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym.

Leczenie doraźne

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na wynikach wcześniejszych badań wskazujących, że wstrzyknięcie 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności

czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost stężenia czynnika VIII (% lub j.m./dl) x 0,5 (j.m./kg na j.m./dl), gdzie 0,5 j.m./kg na j.m./dl przedstawia odwrotność odzysku ogólnie obserwowanego po podaniu czynnika VIII.

Ilość podawanego produktu oraz częstość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną.

W przypadku wymienionych niżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna spadać poniżej podanego poziomu w osoczu (w % w stosunku do prawidłowego lub w j.m./dl.) w odpowiednim przedziale czasowym. Poniższa tabela zawiera informacje, które mogą być przydatne w ustalaniu właściwych dawek w leczeniu pacjentów z krwawieniami i poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość podawania (godz.)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwawienie		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 12-24 godziny. Co najmniej 1 dobę, aż do ustąpienia krwawienia sygnalizowanego przez ból lub do zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i krwawienia.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Mniejsze zabiegi chirurgiczne, w tym usuwanie zębów	30-60	Co 24 godziny, przez przynajmniej 1 dobę, aż do zagojenia rany.
Duże zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, aż do zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie co najmniej przez kolejnych 7 dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie 30%-60% (j.m./dl).

Profilaktyka

W długotrwałym zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią A, zwykle podaje się 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała, w odstępach od 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, konieczne może być zastosowanie krótszych odstępów między podawaniem produktu lub większych dawek.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia młodszych dzieci (w wieku poniżej 6 lat) produktem ReFacto AF, należy rozważyć możliwość podania większej dawki niż stosowana u dorosłych i starszych dzieci (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Do badań klinicznych nie włączono pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ogólnie, dawkowanie u osób w podeszłym wieku należy dopasować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących dostosowywania dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt ReFacto AF jest podawany w postaci kilkuminutowej infuzji dożylniej po uprzedniej rekonstytucji liofilizowanego proszku w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (zawarty w zestawie). Szybkość podawania trzeba uzależnić od poziomu komfortu pacjenta. Zalecane jest odpowiednie przeszkolenie osób spoza personelu medycznego, podających produkt.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Znana reakcja alergiczna na białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci mogą wykorzystać jedną z odrywalnych naklejek znajdujących się na fiolce lub ampułkostrzykawce do udokumentowania numeru serii produktu w specjalnym dzienniczku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Nadwrażliwość

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego po podaniu produktu ReFacto AF. Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek chomika. Jeżeli wystąpi którykolwiek z podanych podmiotowych objawów nadwrażliwości, należy zalecić pacjentom natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego i skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych przedmiotowych objawach nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu, należy postępować zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami medycznymi.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się

w jednostkach Bethesda (j.B.) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji i chociaż występuje niezbyt często, istnieje przez całe życie.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory o niskim mianie stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Doniesienia o braku działania

W badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu ReFacto do obrotu obserwowano przypadki braku wyników leczenia, głównie u pacjentów leczonych profilaktycznie. Obserwowany brak efektu działania produktu ReFacto opisywano jako krwawienie do stawów docelowych, krwawienie do nowych stawów lub subiektywnie odczuwane przez pacjenta nowe rozpoczęcie krwawienia. Wdrażając leczenie produktem ReFacto AF, jest bardzo ważne, aby indywidualnie dobrać dawkowanie i kontrolować stężenie czynnika u każdego pacjenta, w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z grupy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych terapia substytucyjna czynnikiem VIII może zwiększyć to ryzyko.

Powikłania związane ze stosowaniem cewnika

Jeśli wymagane jest zastosowanie urządzenia zapewniającego dostęp do żyły centralnej (ang. central venous access device, CVAD), należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań związanych z urządzeniem CVAD, takich jak zakażenia miejscowe, bakteriemia i zakrzepica w miejscu wprowadzenia cewnika (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu

Jedna fiolka lub ampułko-strzykawka po rekonstytucji produktu zawiera 1,27 mmol (29 mg) sodu, co odpowiada 1,5% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych. W zależności od masy ciała pacjenta i dawkowania produktu ReFacto AF pacjenci mogą otrzymywać kilka fiolek lub ampułko-strzykawkę. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano występowania interakcji między produktami zawierającymi rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII a innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu czynnika VIII na reprodukcję, w związku z czym brak jest danych dotyczących płodności. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A

u kobiet, brak jest doświadczeń związanych ze stosowaniem czynnika VIII podczas ciąży i karmienia piersią. Z tego względu czynnik VIII należy stosować u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią tylko, jeżeli jest to bezwzględnie wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ReFacto AF nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sporadycznie w przypadku stosowania produktu ReFacto obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i parzący ból w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężkie reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs (patrz punkt 4.4).

ReFacto AF może zawierać śladowe ilości białka chomika. Bardzo rzadko obserwowano powstawanie przeciwciał przeciwko białku chomika, ale bez następstw klinicznych. W badaniu produktu ReFacto, u dwudziestu spośród 113 (18%) wcześniej leczonych pacjentów obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko CHO, ale bez wyraźnego działania klinicznego.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ReFacto AF. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może to objawiać się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC i zalecane terminy). Częstość występowania działań niepożądanych opisano według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W tabeli uwzględniono działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych ReFacto lub ReFacto AF. Częstość bazuje na wszystkich działaniach niepożądanych, niezależnie od ich przyczyny, które wystąpiły łącznie w badaniach klinicznych z udziałem 765 pacjentów.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII (pacjenci uprzednio nieleczeni)*		Inhibicja czynnika VIII (pacjenci uprzednio leczeni)*
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Neuropatia obwodowa; senność; zaburzenie smaku

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100
Zaburzenia serca			Dusznica bolesna; tachykardia; kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok; krwiak	Niedociśnienie tętnicze; zakrzepowe zapalenie żył; uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Dusznosc
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka; wymioty; ból brzucha; nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka; świąd; wysypka	Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Dreszcze; powikłania dotyczące cewnika	Astenia; reakcje w miejscu wstrzyknięcia; ból w miejscu wstrzyknięcia; stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		Dodatni wynik testu na przeciwciężła; dodatni wynik testu na przeciwciężła przeciwko czynnikowi VIII	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej i aminotransferazy alaninowej; zwiększone stężenie bilirubiny we krwi; zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyninowej we krwi

* Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów zawierających czynnik VIII z udziałem pacjentów z ciężką hemofilią typu A.

Dzieci i młodzież

Odnotowano jeden przypadek powstania torbieli u 11-letniego pacjenta i jeden przypadek stanu dezorientacji u 13-letniego pacjenta, których wystąpienie mogło być związane z leczeniem produktem ReFacto AF.

Bezpieczeństwo stosowania produktu ReFacto AF oceniono w badaniach, w których wzięły udział zarówno wcześniej leczone osoby dorosłe, jak i wcześniej leczone dzieci i młodzież (n=18 w wieku 12–16 lat w badaniu głównym; n=49 w wieku 7–16 lat w badaniu uzupełniającym), przy czym u dzieci w wieku 7–16 lat zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z populacją dorosłych pacjentów. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci uzyskano na podstawie wyników badań prowadzonych z udziałem zarówno wcześniej leczonych (n = 18, wiek < 6 lat i n = 19, wiek od 6 do < 12 lat), jak i wcześniej nieleczonych (n = 23, wiek < 6 lat) pacjentów. W badaniach tych potwierdzono profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku podmiotowych objawów przedawkowania produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

ReFacto AF zawiera pozbawiony domeny B, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (moroktokog alfa). Jest to glikoproteina o masie cząsteczkowej wynoszącej około 170 000 Da, zbudowana ze 1438 aminokwasów. ReFacto AF ma funkcjonalne cechy porównywalne do cech endogennego czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII jest znacznie zmniejszona u chorych na hemofilię A i dlatego należy zastosować u nich leczenie substytucyjne.

Czynnik VIII podany w infuzji pacjentowi choremu na hemofilię wiąże się z obecnym w krwioobiegu pacjenta czynnikiem von Willebranda.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X powoduje przemianę protrombiny w trombinę. Trombina następnie przekształca fibrynogen w fibrynę, przyczyniając się do wytworzenia skrzepu. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, wywołanym zmniejszonym poziomem czynnika VIII:C, co skutkuje obfitymi krwawieniami do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnymi, jak i na skutek przypadkowego urazu lub zabiegu chirurgicznego. Zastosowanie terapii substytucyjnej powoduje wzrost stężenia czynnika VIII w osoczu, co umożliwia czasowe zmniejszenie niedoboru czynnika i zapobiega skłonnościom do krwawienia.

Skuteczność kliniczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli dotyczą zarówno wcześniej nieleczonych, jak i wcześniej leczonych pacjentów i pochodzą z badań produktu ReFacto AF prowadzonych z udziałem pacjentów w wieku < 12 lat.

Wyniki dotyczące dawkowania i skuteczności w populacji dzieci i młodzieży

	Wcześniej leczeni pacjenci w wieku < 6 lat	Wcześniej leczeni pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat	Wcześniej nieleczeni pacjenci w wieku < 6 lat
Dawka w przeliczeniu na masę ciała (j.m./kg mc.) na infuzję podawaną w ramach profilaktyki ^a mediana (wartość min., maks.)	N = 14 36 j.m./kg mc. (28, 51)	N = 13 32 j.m./kg mc. (21, 49)	N = 22 46 j.m./kg mc. (17, 161)
Całkowity roczny wskaźnik epizodów krwawień u wszystkich pacjentów ^b mediana (wartość min., maks.)	--	--	N = 23 3,17 (0,0; 39,5)
Całkowity roczny wskaźnik epizodów krwawień u pacjentów leczonych na żądanie na początku badania ^c mediana (wartość min., maks.)	N = 5 41,47 (1,6; 50,6)	N = 9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Całkowity roczny wskaźnik epizodów krwawień u pacjentów leczonych w ramach profilaktyki na początku badania ^c mediana (wartość min., maks.)	N = 13 1,99 (0,0; 11,2)	N = 9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dawka w przeliczeniu na masę ciała (j.m./kg mc.) na epizod krwawienia podawana w celu leczenia krwawień mediana (wartość min., maks.)	N = 13 35 j.m./kg mc. (28, 86)	N = 14 33 j.m./kg mc. (17, 229)	N = 21 55 j.m./kg mc. (11, 221)
% krwawień wyleczonych z powodzeniem po podaniu ≤ 2 infuzji	98,7%	98,8%	96,7%

^a Dawka i częstość stosowania produktu ReFacto AF w trakcie badania zalecane były według uznania badacza zgodnie z obowiązującymi lokalnie standardami postępowania medycznego.

^b Pacjenci, którzy brali udział w badaniu populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, nie byli zobowiązani do stosowania tego produktu w ramach ciągłej rutynowej profilaktyki; jednakże większość z nich z wyjątkiem jednego (który był leczony wyłącznie na żądanie) przyjmowała infuzje w ramach rutynowej profilaktyki. Niektórzy z nich rozpoczęli leczenie od przyjmowania infuzji na żądanie, ale w trakcie udziału w badaniu zmienili schemat leczenia na infuzje podawane w ramach rutynowej profilaktyki, natomiast inni byli poddawani wyłącznie sporadycznym infuzjom profilaktycznym.

^c Pacjenci, którzy brali udział w badaniu populacji pacjentów wcześniej leczonych, określili schemat leczenia czynnikiem VIII (w ramach profilaktyki lub na żądanie) na początku badania, ale utrzymywanie tego schematu nie było warunkiem udziału w badaniu. Dawka i częstość stosowania produktu ReFacto AF w trakcie badania zalecane były według uznania badacza zgodnie z obowiązującymi lokalnie standardami postępowania medycznego.

Należy zauważyć, że roczny wskaźnik epizodów krwawień nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynnika ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Indukcja tolerancji immunologicznej

Dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) zebrano od pacjentów z hemofilią typu A, u których doszło do powstania inhibitorów czynnika VIII. W ramach badania rejestracyjnego dotyczącego produktu leczniczego ReFacto u wcześniej nieleczonych pacjentów, oceniono dane na temat ITI pozyskane od 25 pacjentów (15 z wysokim mianem, 10 z niskim mianem). Wśród tych 25 pacjentów, u 20 wystąpił spadek miana inhibitorów do poziomu $< 0,6$ j.B./ml, przy czym wśród nich 11 z 15 pacjentów miało początkowo wysokie miano (≥ 5 j.B./ml), a 9 z 10 miało niskie miano. Spośród 6 pacjentów, u których doszło do powstania inhibitorów niskiego miana, ale nie zastosowano indukcji tolerancji immunologicznej, 5 miało podobne spadki miana. Brak wyników długoterminowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne pochodzące z badań skrzyżowanych produktu ReFacto i otrzymywanego z osocza koncentratu czynnika VIII, oznaczane przy użyciu metody substratu chromogennego (patrz punkt 4.2) u 18 wcześniej leczonych pacjentów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szacowane parametry farmakokinetyczne produktu ReFacto u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią A			
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	SD	Mediana
AUC _t (j.m.·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Odzysk (j.m./dl zwiększenie FVIII:C na j.m./kg podanego FVIII)	2,4	0,38	2,5

Skróty: AUC_t = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do ostatniego mierzalnego stężenia; t_{1/2} = okres półtrwania, CL = klirens; FVIII:C = aktywność FVIII; MRT = średni czas przebywania w organizmie

W badaniu, w którym analizowano aktywność produktu ReFacto AF, ReFacto i czynnika VIII w osoczu pacjenta za pomocą metody z użyciem substratu chromogennego, wykazano biorównoważność produktu ReFacto AF do produktu ReFacto. Stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych produktu ReFacto AF do ReFacto wynosił dla odzysku, AUC_t oraz AUC_∞ (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od czasu zero do nieskończoności) odpowiednio 100,6%, 99,5% oraz 98,1%. Stosunki średnich geometrycznych produktu ReFacto AF do ReFacto mieściły się w przedziale biorównoważności 80-125%, przy przedziale ufności 90%, co potwierdziło biorównoważność produktu ReFacto AF do ReFacto.

W badaniu skrzyżowanym farmakokinetyki, parametry farmakokinetyczne produktu ReFacto AF określono dla stanu wyjściowego i obserwowano u 25 wcześniej leczonych pacjentów (≥ 12 lat) po wielokrotnym podaniu produktu ReFacto AF przez sześć miesięcy. Stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych właściwości farmakokinetycznych w miesiącu 6. w odniesieniu do stanu wyjściowego wynosił dla odzysku, AUC_t oraz AUC_∞ odpowiednio 107%, 100% oraz 104%. Stosunek powyższych parametrów farmakokinetycznych w miesiącu 6. do stanu wyjściowego mieścił się w przedziale równoważności 80-125%, przy przedziale ufności 90%. Wskazuje to na brak, zależnych od czasu, zmian właściwości farmakokinetycznych produktu ReFacto AF.

W tym samym badaniu, w którym aktywność produktu ReFacto AF, rekombinowanego czynnika VIII o pełnej długości łańcucha (FLrFVIII) jako komparatora i aktywność czynnika VIII w próbkach osocza pacjentów analizowano za pomocą jedностopniowego testu krzepnięcia w jednym laboratorium centralnym, wykazano, że u 30 wcześniej leczonych pacjentów (≥ 12 lat) produkt ReFacto AF jest farmakokinetycznie równoważny z FLrFVIII, przy zastosowaniu standardowych zasad oceny biorównoważności.

U wcześniej nieleczonych pacjentów parametry farmakokinetyczne produktu ReFacto oznaczano przy użyciu testu chromogennego. U tych pacjentów (n=59; mediana wieku 10±8,3 miesięcy) średni stopień odzysku w tygodniu 0 wynosił 1,5±0,6 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc. (zakres 0,2-2,8 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc.), i był mniejszy niż wynik uzyskany w tygodniu 0 u wcześniej leczonych pacjentów produktem ReFacto, ze średnią odzysku wynoszącą 2,4±0,4 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc. (zakres 1,1-3,8 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc.). W grupie wcześniej nieleczonych pacjentów stopień odzysku był stabilny w czasie (5 wizyt w ciągu 2 lat) i wynosił od 1,5 do 1,8 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc. Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji wykorzystujące dane uzyskane u 44 wcześniej nieleczonych pacjentów pozwoliły na oszacowanie średniego okresu półtrwania na 8,0±2,2 godz.

W badaniu klinicznym produktu ReFacto AF z udziałem 19 wcześniej nieleczonych pacjentów wartość odzysku na początku badania u 17 dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 2 lat wyniosła $1,32 \pm 0,65$ j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc., natomiast u 2 dzieci w wieku od 2 do < 6 lat wartości te wyniosły 1,7 oraz 1,8 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc. Z wyjątkiem przypadków, w których wykryto obecność inhibitorów, średni odzysk utrzymywał się na tym samym poziomie w miarę upływu czasu (6 wizyt w okresie 2 lat), a jego wartości u poszczególnych pacjentów wahały się od 0 (w przypadku obecności inhibitora) do 2,7 j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc.

W badaniu klinicznym z udziałem 37 wcześniej leczonych pacjentów pediatrycznych parametry farmakokinetyczne produktu ReFacto AF odnotowane po podaniu dawki 50 j.m./kg mc. przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametry farmakokinetyczne z uwzględnieniem średniej $\pm$ SD stężenia czynnika VIII po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m/kg mc. u wcześniej leczonych pacjentów pediatrycznych		
Parametr farmakokinetyczny	Liczba pacjentów	Średnia ^a $\pm$ SD
Odzysk, j.m./dl w przeliczeniu na j.m./kg mc.		
Wiek < 6 lat	17	$1,7 \pm 0,4$
Wiek od 6 do < 12 lat	19	$2,1 \pm 0,8$
C_{max} , j.m./ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , j.m•h/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, ml/h/kg mc. ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg mc. ^b	14	56,4 (15)

^a średnia geometryczna (geometryczny CV%) dla wszystkich z wyjątkiem średniej arytmetycznej $\pm$ SD dla odzysku przyrostowego i $t_{1/2}$

^b wyłącznie pacjenci w wieku od 6 do < 12 lat

Skróty: C_{max} = maksymalne zaobserwowane stężenie w osoczu; CV = współczynnik zmienności; AUC_{inf} = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu $t = 0$ ekstrapolowane do nieskończoności; $t_{1/2}$ = okres półtrwania; CL = klirens; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego lub toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Wapnia chlorek dwuwodny

L-histydyna

Polisorbat 80

Sodu chlorek

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, w tym z innymi roztworami do infuzji, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

Należy stosować wyłącznie zestaw do infuzji dołączony do opakowania. W przypadku użycia innego zestawu może dojść do adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznych powierzchniach zestawu, co może być przyczyną braku skuteczności leczenia.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Jeżeli zbliża się koniec 3 miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce, należy go zużyć lub wyrzucić.

Po rekonstytucji

Badania trwałości chemicznej i fizycznej potwierdzają stabilność roztworu przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Produkt nie zawiera środków konserwujących, należy zużyć go natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji. Za warunki i czas przechowywania inne niż podane odpowiada użytkownik.

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt nie zawiera środków konserwujących, należy zużyć go natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji lub zdjęcia szarego kapturka ochronnego. Za warunki i czas przechowywania inne niż podane odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Produkt należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m. lub 2000 j.m. proszku w 10 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (butyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) i 4 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z tłokiem zakończonym korkiem (butyl), osłoną końcówki (butyl) oraz jałowa nasadka na fiołkę, jałowy zestaw do infuzji, gaziki nasączone alkoholem, plaster i gaza.

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. liofilizowanego proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze ampułko-strzykawki (szkło typu I) z tłokami i korkiem z kauczuku butylowego, jeden tłok do umieszczenia w ampułko-strzykawce, jałowa nasadka z odpowietrzeniem z polipropylenu, jałowy zestaw do infuzji, gaziki nasączone alkoholem, plaster i gaza.

Wielkość opakowania: 1.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Liofilizowany proszek do wstrzykiwań zawarty w fiolce należy rozpuścić w dołączonym do opakowania rozpuszczalniku [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)] zawartym w ampułko-strzykawce używając do rozpuszczenia jałowej nasadki na fiolkę. Należy delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Dodatkowe informacje dotyczące rekonstytucji i podawania, patrz punkt 3. ulotki dla pacjenta.

Po rekonstytucji, roztwór pobiera się z powrotem do strzykawki. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny. Roztwór należy wyrzucić, jeżeli widoczne są w nim cząstki stałe lub zaobserwowano zmianę zabarwienia.

ReFacto AF 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Liofilizowany proszek do wstrzykiwań zawarty w górnej komorze ampułko-strzykawki należy rozpuścić w rozpuszczalniku [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)] zawartym w dolnej komorze ampułko-strzykawki. Należy delikatnie obracać ampułko-strzykawką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Dodatkowe informacje dotyczące rekonstytucji i podawania, patrz punkt 3. ulotki dla pacjenta.

Po rekonstytucji roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny. Roztwór należy wyrzucić, jeżeli widoczne są w nim cząstki stałe lub zaobserwowano zmianę zabarwienia.

Produkt po rekonstytucji zawiera polisorbat 80, o którym wiadomo, że zwiększa częstość ekstrakcji ftalanu dwu(2-etyloheksyloвого) (DEHP) z polichlorku winylu (PVC). Należy wziąć to pod uwagę podczas przygotowywania i podawania produktu, włączając w to czas przechowywania w pojemniku PVC po rekonstytucji. Ważne jest dokładne przestrzeganie zaleceń podanych w punkcie 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 kwietnia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Sztokholm
Szwecja

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

REFACTO AF PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

moroktokog alfa
(rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. moroktokogu alfa (około 62,5 j.m./ml po rekonstytucji).

1 fiolka: 500 j.m. moroktokogu alfa (około 125 j.m./ml po rekonstytucji).

1 fiolka: 1000 j.m. moroktokogu alfa (około 250 j.m./ml po rekonstytucji).

1 fiolka: 2000 j.m. moroktokogu alfa (około 500 j.m./ml po rekonstytucji).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza,
wapnia chlorek dwuwodny,
L-histydyna,
polisorbat 80,
sodu chlorek
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z 250 j.m. moroktokogu alfa

1 fiolka z 500 j.m. moroktokogu alfa

1 fiolka z 1000 j.m. moroktokogu alfa

1 fiolka z 2000 j.m. moroktokogu alfa

1 ampułko-strzykawka z 4 ml rozpuszczalnika

1 nasadka na fiolkę

1 jałowy zestaw do infuzji

2 gaziki nasączone alkoholem

1 plaster

1 gaza

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek ReFacto AF może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej, nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany, przygotowany roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

REFACTO AF ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ReFacto AF 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

moroktokog alfa
(rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

REFACTO AF ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla ReFacto AF

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne, po rekonstytucji.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 4 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

ReFacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

moroktokog alfa
(rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułko-strzykawka: 250 j.m. moroktokogu alfa (około 62,5 j.m./ml po rekonstytucji).

1 ampułko-strzykawka: 500 j.m. moroktokogu alfa (około 125 j.m./ml po rekonstytucji).

1 ampułko-strzykawka: 1000 j.m. moroktokogu alfa (około 250 j.m./ml po rekonstytucji).

1 ampułko-strzykawka: 2000 j.m. moroktokogu alfa (około 500 j.m./ml po rekonstytucji).

1 ampułko-strzykawka: 3000 j.m. moroktokogu alfa (około 750 j.m./ml po rekonstytucji).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

Sacharoza,
wapnia chlorek dwuwodny,
L-histydyna,
polisorbat 80,
sodu chlorek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce FuseNGo

1 ampułko-strzykawka (250 j.m. proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze)

1 ampułko-strzykawka (500 j.m. proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze)
1 ampułko-strzykawka (1000 j.m. proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze)
1 ampułko-strzykawka (2000 j.m. proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze)
1 ampułko-strzykawka (3000 j.m. proszku w górnej komorze i 4 ml rozpuszczalnika w dolnej komorze)

1 tłok
1 jałowy zestaw do infuzji
2 gaziki nasączone alkoholem
1 plaster
1 gaza
1 jałowa nasadka z odpowietrzeniem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie, tylko do jednorazowego podania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji lub zdjęcia szarej gumowej osłonki z ampułko-strzykawki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek ReFacto AF może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Leku przechowywanego w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Data wyjęcia z lodówki:

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ReFacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

moroktokog alfa
(rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. moroktokogu alfa do jednorazowego podania dożylnego

500 j.m. moroktokogu alfa do jednorazowego podania dożylnego

1000 j.m. moroktokogu alfa do jednorazowego podania dożylnego

2000 j.m. moroktokogu alfa do jednorazowego podania dożylnego

3000 j.m. moroktokogu alfa do jednorazowego podania dożylnego

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

moroktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ReFacto AF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ReFacto AF
3. Jak stosować lek ReFacto AF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ReFacto AF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ReFacto AF i w jakim celu się go stosuje

Lek ReFacto AF zawiera jako substancję czynną moroktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII. Czynnik VIII jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu procesu krzepnięcia i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) czynnik krzepnięcia VIII nie występuje w ogóle lub nie działa prawidłowo.

Lek ReFacto AF stosowany jest w leczeniu i zapobieganiu (profilaktyka) krwawieniom u dorosłych i dzieci w każdym wieku (w tym także u noworodków) z hemofilią A.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ReFacto AF

Kiedy nie stosować leku ReFacto AF

- jeśli pacjent ma uczulenie na moroktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ReFacto AF należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje uczuleniowe. Niektóre z objawów reakcji uczuleniowych to trudności w oddychaniu, duszność, obrzęk, pokrzywka, świąd, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech i niskie ciśnienie tętnicze. Anafilaksja jest ciężką reakcją

alergiczną, która może spowodować trudności w połykaniu i (lub) oddychaniu, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, i (lub) rąk. W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych muszą być rozważone alternatywne metody leczenia.

- Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ReFacto AF, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami, należy skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala.

ReFacto AF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

ReFacto AF nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

ReFacto AF zawiera sól

Po rekonstytucji lek ReFacto AF zawiera 1,27 mmol (29 mg) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w fiolce. Odpowiada to 1,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała pacjenta i zalecanej dawki leku ReFacto AF pacjent może otrzymywać kilka fiolek. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

3. Jak stosować lek ReFacto AF

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii typu A. Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku ReFacto AF. Wielkość dawki oraz czas trwania leczenia będą zależeć od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie zastępcze czynnikiem VIII. Lek ReFacto AF jest podawany w postaci wstrzyknięcia do żyły trwającego kilka minut. Wstrzyknięcia leku ReFacto AF mogą wykonywać pacjenci lub ich opiekunowie, pod warunkiem, że zostali odpowiednio przeszkoleni.

W trakcie leczenia lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku ReFacto AF. Przed rozpoczęciem podróży należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego. Pacjent powinien zabrać ze sobą taką ilość czynnika VIII, która pozwoli na prowadzenie przewidzianej terapii w trakcie podróży.

Zaleca się, aby po każdym zastosowaniu leku ReFacto AF, zapisać podaną na pudełku nazwę i numer serii leku. Pacjent może wykorzystać naklejki znajdujące się na fiolce, w celu udokumentowania numeru serii w dzienniczku lub zgłoszenia informacji o działaniach niepożądanych.

Rekonstytucja i podawanie

Przedstawiona poniżej instrukcja zawiera wytyczne dotyczące rekonstytucji i podania leku ReFacto AF. Pacjenci powinni postępować zgodnie z podanymi przez lekarza szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi rekonstytucji i podania leku.

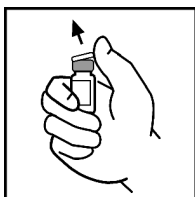
Do rekonstytucji roztworu należy użyć tylko ampułko-strzykawki dołączonej do opakowania. Inne jałowe, jednorazowe strzykawki mogą być wykorzystane do podania leku.

Lek ReFacto AF jest podawany jako infuzja dożylna po rekonstytucji liofilizowanego proszku do wstrzykiwań w dołączonym rozpuszczalniku [9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu] znajdującym się w strzykawce. Leku ReFacto AF nie można mieszać z innymi roztworami do infuzji.

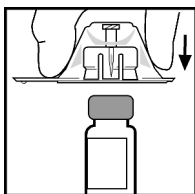
Przed wykonaniem procedur rekonstytucji i podawania należy zawsze umyć ręce. Technika aseptyczna (tzn. czysta i wolna od mikroorganizmów) powinna zostać zachowana podczas rekonstytucji.

Rekonstytucja

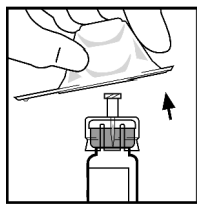
1. Należy odczekać, aż fiolka leku ReFacto AF z liofilizatem i ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem osiągną temperaturę pokojową.
2. Usunąć plastikową osłonkę z fiolki leku ReFacto AF, w celu odkrycia środkowej części gumowego korka.



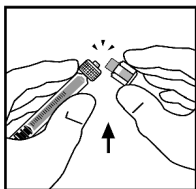
3. Przetrzeć górną część fiolki dołączonym do opakowania gazikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym, a następnie pozostawić do wyschnięcia. Po przetarciu nie należy dotykać ręką gumowego korka, ani nie dopuścić do zetknięcia z jakąkolwiek inną powierzchnią.
4. Zerwać pokrywkę z przezroczystego, plastikowego opakowania zawierającego nasadkę na fiolkę. Nie należy wyjmować nasadki na fiolkę z opakowania.
5. Fiolkę umieścić na płaskim podłożu. Trzymając nasadkę w opakowaniu, należy umieścić ją nad fiolką. Mocno nacisnąć na opakowanie, aż nasadka "wskoczy" na miejsce w górnej części fiolki, a szpikulec nasadki przebijie korek fiolki.



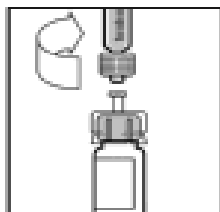
6. Zdjąć opakowanie z nasadki na fiolkę i wyrzucić.



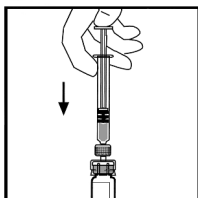
7. Dołączyć tłok do strzykawki z rozpuszczalnikiem wprowadzając go do otworu w strzykawce, a następnie mocno wcisnąć i przekręcić, aż dobrze połączy się z korkiem.
8. Złamać plastikową osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki z rozpuszczalnikiem poprzez złamanie wzdłuż perforacji nasadki. Należy to wykonać poprzez odginanie osłonki na przemian w dół i w górę, aż do momentu złamania wzdłuż perforacji. Nie należy dotykać wnętrza osłonki ani końcówki strzykawki. Może być konieczne ponowne nałożenie osłonki (jeżeli przygotowany roztwór leku ReFacto AF nie zostanie podany natychmiast), dlatego należy odłożyć ją na bok, stawiając na jej szczycie.



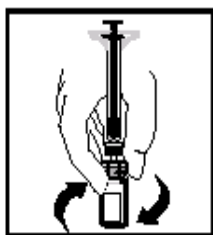
9. Fiolkę umieścić na płaskim podłożu. Połączyć strzykawkę z rozpuszczalnikiem z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki strzykawki do otworu w nasadce i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż połączenie będzie stabilne.



10. Wolno naciskać tłok strzykawki i wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z lekiem ReFacto AF.



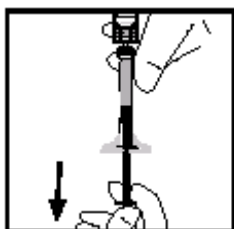
11. Nie rozłączając strzykawki z nasadką, **delikatnie** obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.



12. Roztwór końcowy należy ocenić wzrokowo przed podaniem, czy zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący i bezbarwny.

Uwaga: Jeżeli stosuje się więcej niż jedną fiolkę leku ReFacto AF do infuzji, zawartość każdej fiołki należy rozpuścić zgodnie z powyższą instrukcją. Strzykawkę z rozpuszczalnikiem należy wyjąć, pozostawiając nasadkę na fiołkę na miejscu. Aby pobrać rozpuszczoną zawartość każdej fiołki można użyć jednej, dużej strzykawki typu Luer Lock.

13. Po sprawdzeniu, że tłok strzykawki jest całkowicie wciśnięty, odwrócić fiolkę. Powoli wciągnąć cały roztwór, przez nasadkę fiołki, z powrotem do strzykawki.



14. Odłączyć strzykawkę od nasadki na fiołkę poprzez delikatne pociągnięcie i przekręcanie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Należy wyrzucić fiolkę wraz z załączoną nasadką.

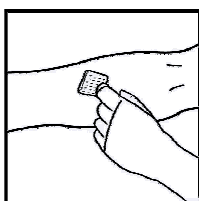
Uwaga: Jeżeli roztwór nie będzie użyty natychmiast, należy ostrożnie założyć osłonkę strzykawki. Nie należy dotykać końcówki strzykawki lub wnętrza nasadki.

Lek ReFacto AF musi być wykorzystany w ciągu 3 godzin od rekonstytucji. Przygotowany roztwór może być przechowywany w temperaturze pokojowej bezpośrednio przed podaniem.

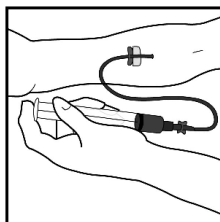
Podanie (infuzja dożylna)

ReFacto AF należy wstrzykiwać przy użyciu zawartych w opakowaniu: zestawu do infuzji oraz strzykawki z rozpuszczalnikiem lub jałowej, plastikowej strzykawki jednorazowego użytku typu Luer Lock.

1. Połączyć strzykawkę z przewodem zestawu do infuzji przez końcówkę typu Luer.
2. Założyć opaskę uciskową i dokładnie przetrzeć miejsce wstrzyknięcia dołączonym do opakowania gazikiem nasączonym alkoholem.



3. Zgodnie z instrukcją udzieloną przez lekarza wprowadzić igłę zestawu do infuzji do żyły i zdjąć opaskę uciskową. Usunąć wszelkie powietrze z przewodu zestawu do infuzji, poprzez wycofanie do strzykawki. Rozpuszczony lek wstrzykuje się dożylnie przez kilka minut. Lekarz może zalecić zmianę szybkości wstrzyknięcia tak, aby było ono wygodne dla pacjenta.



Niewykorzystany roztwór, pustą fiolkę (lub fiołki) oraz użyte igły i strzykawki, należy wyrzucić do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, gdyż jeśli nie zostaną usunięte w odpowiedni sposób mogą być przyczyną skażenia innych osób.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ReFacto AF

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku ReFacto AF

Nie należy przerywać stosowania leku ReFacto AF bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

W przypadku wystąpienia **ciężkiej, nagłej reakcji uczuleniowej** (anafilaktycznej) **należy natychmiast przerwać** wstrzykiwanie leku. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w przypadku wystąpienia następujących wczesnych objawów reakcji uczuleniowych (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, ogólny świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata świadomości.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają szybkiej interwencji medycznej. Ciężkie, nagłe reakcje uczuleniowe (anafilaktyczne) występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób).

Wytwarzanie inhibitora

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko występuje niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- wytwarzanie inhibitora u pacjentów, którzy nie byli nigdy wcześniej leczeni lekami zawierającymi czynnik VIII
- ból głowy
- kaszel
- ból stawów
- gorączka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

- krwawienie
- zawroty głowy
- zmniejszenie łaknienia, biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- pokrzywka, wysypka, świąd
- ból mięśni
- dreszcze, reakcja w miejscu wprowadzenia cewnika
- zwiększona ilość przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII w niektórych badaniach krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

- wytwarzanie inhibitora u pacjentów wcześniej leczonych lekami zawierającymi czynnik VIII (u mniej niż 1 na 100 pacjentów)
- ciężkie reakcje alergiczne
- mrowienie, senność, zaburzenia smaku
- ból w klatce piersiowej, przyspieszone bicie serca, kołatanie serca
- obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie i ból żył związany z zakrzepem, uderzenia gorąca
- duszność
- nadmierne pocenie się
- osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból
- niewielkie zwiększenie aktywności enzymów sercowych
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ReFacto AF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikami.

Lek może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Jeżeli zbliża się koniec 3 miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej, leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, należy go zużyć lub wyrzucić. Na pudełku leku ReFacto AF, należy zapisać datę wyjęcia z lodówki i pozostawienia w temperaturze pokojowej (do 25°C). Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór należy zużyć w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

Roztwór będzie przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu lub zawarte w nim cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ReFacto AF

- Substancją czynną leku jest moroktokog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII). Każda fiolka leku ReFacto AF zawiera nominalnie 250, 500, 1000 lub 2000 j.m. moroktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, wapnia chlorek dwuwodny, L-histydyna, polisorb 80 i sodu chlorek (patrz punkt 2 „ReFacto AF zawiera sól”). Dołączono również rozpuszczalnik służący do rekonstytucji [9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań].
- Po rekonstytucji w załączonym rozpuszczalniku [9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu], każda fiolka zawiera odpowiednio 62,5, 125, 250 lub 500 j.m. moroktokogu alfa w 1 ml przygotowanego roztworu do wstrzykiwań (co wynika z mocy moroktokogu alfa tj. 250, 500, 1000 lub 2000 j.m.).

Jak wygląda lek ReFacto AF i co zawiera opakowanie

Lek ReFacto AF dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w szklanej fiolce oraz rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce.

Zawartość opakowania:

- 1 fiolka z proszkiem zawierająca odpowiednio 250, 500, 1000 lub 2000 j.m. moroktokogu alfa
- 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 4 ml jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań do rekonstytucji oraz jeden tłok
- 1 jałowa nasadka na fiolkę
- 1 jałowy zestaw do infuzji
- 2 gaziki nasączone alkoholem
- 1 plaster
- 1 gaza

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**ReFacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce**

**ReFacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce**

**ReFacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce**

**ReFacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce**

**ReFacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce**

moroktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ReFacto AF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ReFacto AF
3. Jak stosować lek ReFacto AF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ReFacto AF
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ReFacto AF i w jakim celu się go stosuje

Lek ReFacto AF zawiera jako substancję czynną moroktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII. Czynnik VIII jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu procesu krzepnięcia i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) czynnik krzepnięcia VIII nie występuje w ogóle lub nie działa prawidłowo.

Lek ReFacto AF stosowany jest w leczeniu i zapobieganiu (profilaktyka) krwawieniom u dorosłych i dzieci w każdym wieku (w tym także u noworodków) z hemofilią A.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ReFacto AF

Kiedy nie stosować leku ReFacto AF

- jeśli pacjent ma uczulenie na moroktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ReFacto AF należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje uczuleniowe. Niektóre z objawów reakcji uczuleniowych to trudności w oddychaniu, duszność, obrzęk, pokrzywka, świąd, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech i niskie ciśnienie tętnicze. Anafilaksja jest ciężką reakcją alergiczną, która może spowodować trudności w połykaniu i (lub) oddychaniu, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, i (lub) rąk. W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych muszą być rozważone alternatywne metody leczenia.
- Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ReFacto AF, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami, należy skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala.

ReFacto AF a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

ReFacto AF nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

ReFacto AF zawiera sód

Po rekonstytucji lek ReFacto AF zawiera 1,27 mmol (29 mg) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w ampułko-strzykawce. Odpowiada to 1,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała pacjenta i zalecanej dawki produktu ReFacto AF pacjent może otrzymywać kilka ampułko-strzykawek. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

3. Jak stosować lek ReFacto AF

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii typu A. Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku ReFacto AF. Wielkość dawki oraz czas trwania leczenia będą zależą od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie zastępcze czynnikiem VIII. Lek ReFacto AF jest podawany w postaci wstrzyknięcia do żyły trwającego kilka minut. Wstrzyknięcia leku ReFacto AF mogą wykonywać pacjenci lub ich opiekunowie, pod warunkiem, że zostali odpowiednio przeszkoleni.

W trakcie leczenia lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki leku ReFacto AF. Przed rozpoczęciem podróży należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego. Pacjent powinien zabrać ze sobą taką ilość czynnika VIII, która pozwoli na prowadzenie przewidzianej terapii w trakcie podróży.

Zaleca się, aby po każdym zastosowaniu leku ReFacto AF, zapisać podaną na pudełku nazwę i numer serii leku. Pacjent może wykorzystać naklejki znajdujące się na ampułko-strzykawce, w celu udokumentowania numeru serii w dzienniczku lub zgłoszenia informacji o działaniach niepożądanych.

Rekonstytucja i podawanie

Przedstawiona poniżej instrukcja zawiera wytyczne dotyczące rekonstytucji i podania leku ReFacto AF w ampułko-strzykawce. Pacjenci powinni postępować zgodnie z podanymi przez lekarza szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi rekonstytucji i podania leku.

Lek ReFacto AF jest podawany jako infuzja dożylna po rekonstytucji. Ampułko-strzykawka zawiera 2 komory. Jedna komora zawiera liofilizowany proszek leku ReFacto AF, druga komora zawiera rozpuszczalnik [9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu]. Dla celów tej instrukcji, urządzenie to będzie nazywane ampułko-strzykawką.

Do rekonstytucji należy użyć tylko ampułko-strzykawki dołączonej do opakowania. Inne jałowe, jednorazowe strzykawki mogą być wykorzystane do podania leku.

Leku ReFacto AF nie można mieszać z innymi roztworami do infuzji.

Uwaga: Jeżeli do infuzji konieczne jest użycie więcej niż jednej ampułko-strzykawki ReFacto AF, każdą strzykawkę należy przygotować zgodnie ze wskazówkami. Do pobrania rekonstruowanej zawartości każdej strzykawki można użyć strzykawki typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej (nie jest dołączona do opakowania leku) (patrz **Dodatkowe instrukcje**).

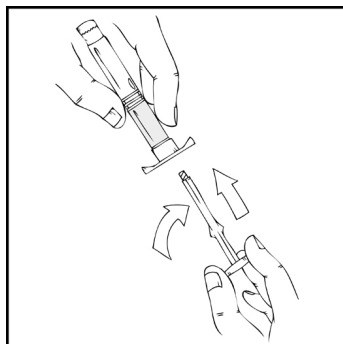
Przygotowanie

1. Przed wykonaniem poniższych procedur należy zawsze umyć ręce.
2. Technika aseptyczna (tzn. czysta i wolna od mikroorganizmów) powinna zostać zachowana podczas procesu rekonstytucji.
3. Wszystkie przybory stosowane do rekonstytucji i podania tego leku powinny być użyte jak najszybciej po otwarciu sterylnych pojemników, co zmniejszy niepotrzebną ekspozycję na powietrze.

Rekonstytucja

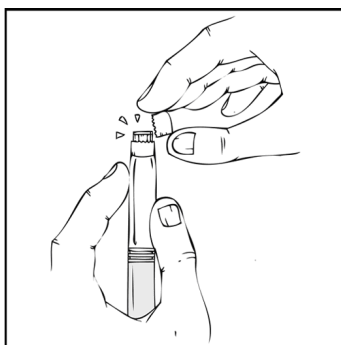
1. Należy odczekać, aż ampułko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.
2. Wyjąć zawartość zestawu ampułko-strzykawki ReFacto AF i umieścić na czystej powierzchni, upewniając się, czy dostępne są wszystkie potrzebne przybory.

3. Chwycić tłok, jak pokazano na poniższym schemacie. Wkręcić tłok w otwór w części ampułko-strzykawki ReFacto AF wyprofilowanej pod palec, wciskając go i przekręcając do oporu zgodnie z ruchem wskazówek zegara (w przybliżeniu 2 obroty).



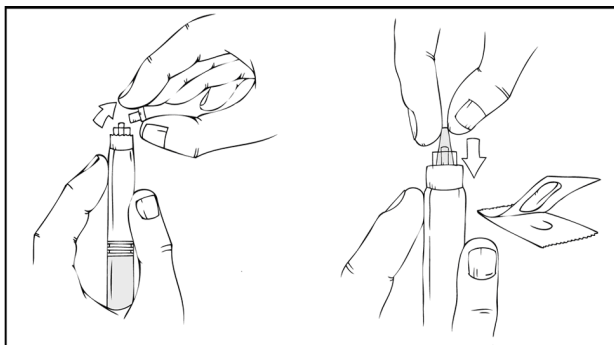
W całym procesie rekonstrukcji jest ważne, aby trzymać pionowo ampułko-strzykawkę ReFacto AF (biały proszek ponad przezroczystym roztworem), co zapobiegne ewentualnemu wyciekowi.

4. Trzymając ampułko-strzykawkę pionowo, należy usunąć białą osłonkę (z zabezpieczeniem umożliwiającym stwierdzenie wcześniejszych prób otwarcia), odginając ją w prawo i w lewo (lub wykonując delikatne kołyszące ruchy) tak, aby odłamać perforację nasadki i odsłonić szarą gumową osłonkę końcówki ampułko-strzykawki ReFacto AF.



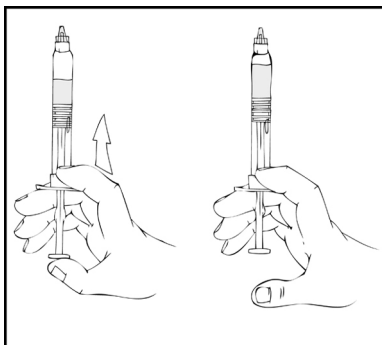
5. Wyjąć z opakowania jałową niebieską nasadkę ochronną z odpowietrzeniem.

W dalszym ciągu trzymając pionowo ampułko-strzykawkę ReFacto AF, należy zdjąć szarą gumową osłonkę końcówki i na jej miejsce nałożyć niebieską nasadkę ochronną z odpowietrzeniem. Nasadka ma niewielkie otwory umożliwiające ujście powietrza, co zapobiega wzrostowi ciśnienia. Należy unikać dotykania otwartej końcówki strzykawki i niebieskiej nasadki ochronnej z odpowietrzeniem.

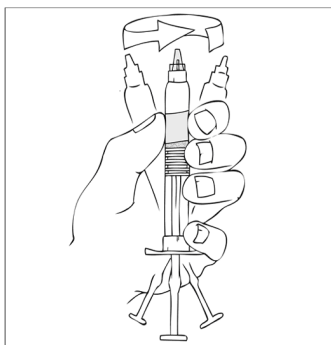


6. **Delikatnie i powoli** popychać tłok, aż do chwili zetknięcia się dwóch tłoków wewnątrz ampułko-strzykawki i przejścia całej objętości rozpuszczalnika do górnej komory z proszkiem ReFacto AF.

Uwaga: Aby nie dopuścić do wycieku płynu z końcówki strzykawki nie należy popychać tłoczka z nadmierną siłą.

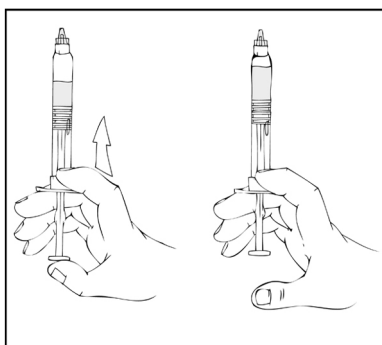


7. Trzymając ampułko-strzykawkę ReFacto AF w pozycji pionowej, **delikatnie** obrócić ją kilka razy, aż do rozpuszczenia proszku.



Należy przyjrzeć się powstałemu roztworowi, czy nie ma w nim widocznych cząstek stałych lub przebarwienia. Roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny. Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeżeli widoczne są nierozpuszczone cząstki lub przebarwienie.

8. Trzymając nadal ampułko-strzykawkę ReFacto AF w pozycji pionowej, powoli przesuwając tłok, aż do usunięcia większości, lecz nie całości powietrza z (górnej) komory.



Lek ReFacto AF powinien zostać wstrzyknięty w ciągu 3 godzin od rekonstytucji lub zdjęcia szarej osłony końcówki z ampułko-strzykawki.

Jeżeli roztwór ReFacto AF nie będzie użyty natychmiast, należy przechowywać strzykawkę w pozycji pionowej, z założoną niebieską nasadką ochronną z odpowietrzeniem, aż do momentu gotowości do wykonania wstrzyknięcia. Roztwór po rekonstytucji może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 3 godzin. Jeżeli nie zostanie zużyty w ciągu 3 godzin, należy go wyrzucić.

Podanie (infuzja dożylna)

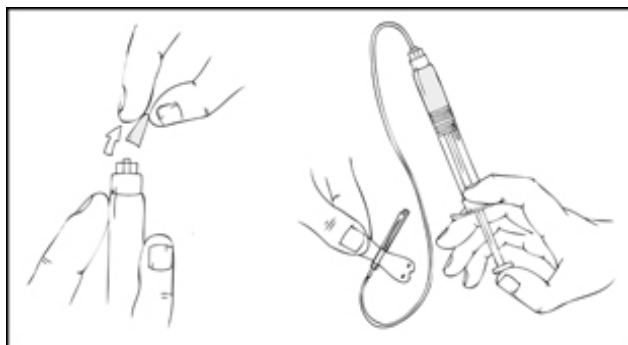
Lekarz lub inny pracownik ochrony zdrowia powinien przeprowadzić szkolenie z wstrzykiwania leku ReFacto AF. Po opanowaniu samodzielnego wstrzykiwania można postępować zgodnie z instrukcjami

w niniejszej ulotce dla pacjenta.

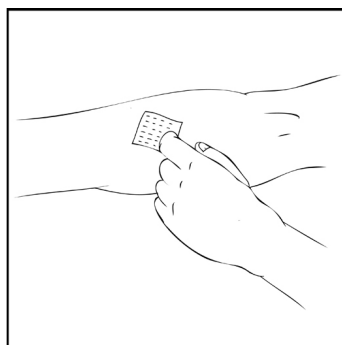
Lek ReFacto AF jest podany we wstrzyknięciu dożylnym po rekonstytucji proszku w rozpuszczalniku (0,9% chlorek sodu). Przed podaniem po rekonstytucji leku ReFacto AF należy skontrolować go pod kątem obecności nierozpuszczonych cząstek i przebarwień.

Lek ReFacto AF powinien być podawany za pomocą dołączonego do opakowania zestawu do infuzji, o ile lekarz lub inny pracownik ochrony zdrowia nie zaleci inaczej.

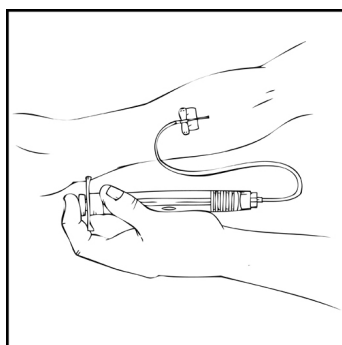
1. Zdjąć niebieską nasadkę ochronną z odpowietrzeniem i dołączyć dostarczony zestaw do infuzji do ampulko-strzykawkę ReFacto AF.



2. Założyć opaskę uciskową i przygotować miejsce wstrzyknięcia, przecierając dokładnie skórę dołączonym do opakowania gazikiem nasączonym alkoholem.



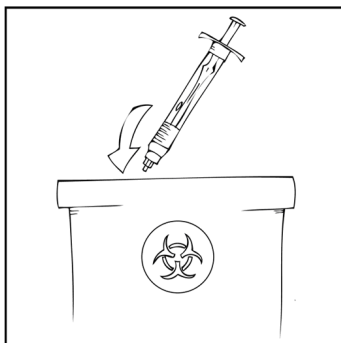
3. Zdjąć osłonę zabezpieczającą igłę i wprowadzić igłę motylkową z przewodu zestawu do infuzji do żyły, zgodnie z instrukcjami lekarza lub innego pracownika ochrony zdrowia. Zdjąć opaskę uciskową. Po rekonstytucji lek ReFacto AF powinien być wstrzykiwany dożylnie przez kilka minut. Dla większej wygody pacjenta, lekarz może zmienić zalecaną szybkość wstrzyknięcia. Należy omówić procedurę wstrzyknięcia dożylnego z lekarzem lub innym pracownikiem ochrony zdrowia. Bez odpowiedniego przeszkolenia nie należy podejmować samodzielnych prób wykonania wstrzyknięcia dożylnego.



Lek ReFacto AF po rekonstytucji nie może być podawany przez ten sam przewód, ani w tym samym pojemniku z innymi lekami.

4. Po wstrzyknięciu leku ReFacto AF należy wyjąć zestaw do infuzji i usunąć go. Ilość leku, która pozostała w zestawie do infuzji nie wpłynie na leczenie.

Uwaga: Cały niewykorzystany roztwór, pustą ampułko-strzykawkę i zużyte materiały należy wyrzucić do odpowiedniego pojemnika na odpady medyczne, gdyż w przypadku niewłaściwego usunięcia mogą spowodować skażenie innych osób.



Zaleca się spisywanie numeru serii z etykiety ampułko-strzykawki ReFacto AF po każdorazowym użyciu leku. Można w tym celu użyć odklejanej etykiety umieszczonej na ampułko-strzykawce ReFacto AF.

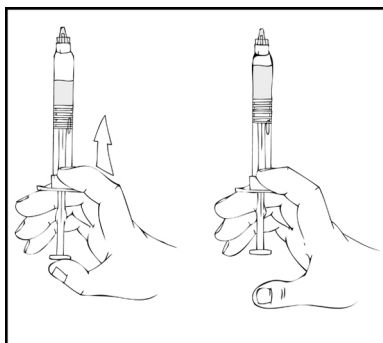
Dodatkowe instrukcje

Łączenie kilku dawek poddanej rekonstytucji w ampułko-strzykawkę leku ReFacto AF w strzykawce typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej (strzykawki typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej nie są dołączone do opakowania leku).

Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zestawów złożonych z kilku ampułko-strzykawek leku ReFacto AF ze strzykawką typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej.

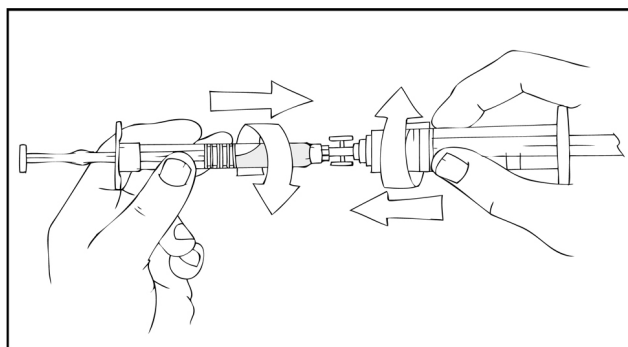
1. Należy poddać rekonstytucji zawartość wszystkich ampułko-strzykawek leku ReFacto AF zgodnie z powyższymi instrukcjami rekonstytucji (patrz „Rekonstytucja i podawanie”).

Trzymając ampułko-strzykawkę ReFacto AF w pozycji pionowej, należy powoli przesunąć tłok do chwili, gdy większość, lecz nie całość powietrza zostanie usunięta z komory leku.

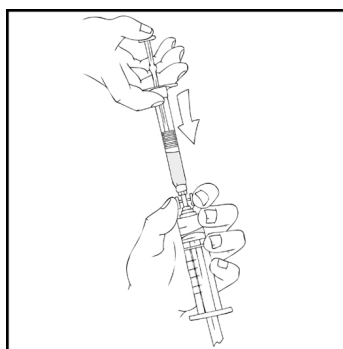


2. Wyjąć łącznik Luer z opakowania (łączniki Luer nie są dołączone do opakowania leku).

3. Połączyć jałową strzykawkę typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większą do otworu (portu) w łączniku, a ampułko-strzykawkę ReFacto AF do otwartego portu na drugim końcu.

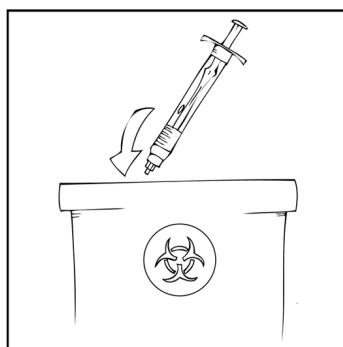


4. Z ampułko-strzykawką ReFacto AF na górze powoli naciskać tłok, aż do opróżnienia zawartości do strzykawki typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej.



5. Zdjąć pustą ampułko-strzykawkę ReFacto AF i powtarzać czynności opisane w punktach 3 i 4 dla pozostałych ampułko-strzykawek z rozpuszczonym lekiem.
6. Zdjąć łącznik Luer ze strzykawki typu Luer Lock o pojemności 10 ml lub większej i podłączyć zestaw do infuzji, jak przedstawiono powyżej w instrukcjach podania produktu w ampułko-strzykawce [patrz Podanie (infuzja dożylna)].

Uwaga: Należy usunąć cały niewykorzystany roztwór, pustą ampułko-strzykawkę i zużyte materiały w odpowiednim pojemniku na odpady medyczne, gdyż w przypadku niewłaściwego usunięcia mogą spowodować skażenie innych osób.



Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ReFacto AF

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku ReFacto AF

Nie należy przerywać stosowania leku ReFacto AF bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

W przypadku wystąpienia **ciężkiej, nagłej reakcji uczuleniowej** (anafilaktycznej) **należy natychmiast przerwać** wstrzykiwanie leku. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w przypadku wystąpienia następujących wczesnych objawów reakcji uczuleniowych (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, ogólny świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata świadomości.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają szybkiej interwencji medycznej. Ciężkie, nagłe reakcje uczuleniowe (anafilaktyczne) występują niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób).

Wytwarzanie inhibitora

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko występuje niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- wytwarzanie inhibitora u pacjentów, którzy nie byli nigdy wcześniej leczeni lekami zawierającymi czynnik VIII
- ból głowy
- kaszel
- ból stawów
- gorączka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

- krwawienie
- zawroty głowy
- zmniejszenie łaknienia, biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- pokrzywka, wysypka, świąd
- ból mięśni
- dreszcze, reakcja w miejscu wprowadzenia cewnika
- zwiększona ilość przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII w niektórych badaniach krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

- wytwarzanie inhibitora u pacjentów wcześniej leczonych lekami zawierającymi czynnik VIII (u mniej niż 1 na 100 pacjentów)
- ciężkie reakcje alergiczne

- mrowienie, senność, zaburzenia smaku
- ból w klatce piersiowej, przyspieszone bicie serca, kołatanie serca
- obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie i ból żył związany z zakrzepem, uderzenia gorąca
- duszność
- nadmierne pocenie się
- osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból
- niewielkie zwiększenie aktywności enzymów sercowych
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ReFacto AF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie ampułko-strzykawki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Lek może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące. Jeżeli zbliża się koniec 3 miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej, leku nie należy ponownie umieszczać w lodówce, należy go zużyć lub wyrzucić. Na pudełku leku ReFacto AF, należy zapisać datę wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki i pozostawienia w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór należy zużyć w ciągu 3 godzin od rekonstytucji lub zdjęcia szarej gumowej osłonki.

Roztwór będzie przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu lub zawarte w nim cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ReFacto AF

- Substancją czynną leku jest moroktokog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII). Każda ampułko-strzykawka leku ReFacto AF zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 2000 lub 3000 j.m. moroktokogu alfa. Do leku ReFacto AF ampułko-strzykawka dołączono również rozpuszczalnik służący do przygotowania roztworu [roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%)].

- Pozostałe składniki to: sacharoza, wapnia chlorek dwuwodny, L-histydyna, polisorbata 80 i sodu chlorek (patrz punkt 2 „ReFacto AF zawiera sól”).
- Po rekonstytucji w załączonym rozpuszczalniku [roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)] przygotowany roztwór do wstrzykiwań zawiera odpowiednio 62,5, 125, 250, 500 lub 750 j.m. moroktokogu alfa w 1 ml (co wynika z mocy moroktokogu alfa 250, 500, 1000, 2000 lub 3000 j.m.).

Jak wygląda lek ReFacto AF i co zawiera opakowanie

Lek ReFacto AF dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, która zawiera proszek ReFacto AF w górnej, a rozpuszczalnik [roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%)] w dolnej komorze.

Zawartość opakowania:

- jedna ampulko-strzykawka zawierająca odpowiednio 250, 500, 1000, 2000 lub 3000 j.m. moroktokogu alfa oraz rozpuszczalnik, 4 ml jałowego roztworu sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do rekonstytucji
- jeden tłok
- jedna ochronna, niebieska, jałowa nasadka z odpowietrzeniem
- jeden jałowy zestaw do infuzji
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- jeden plaster
- jedna gaza

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.