

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 62,5 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 125 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1.000 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 250 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2.000 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 500 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 250 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 62,5 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 500 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 125 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 1.000 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 250 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 2.000 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 500 i.e. moroktokoga alfa.

ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje nominalno 3.000 i.e.* moroktokoga alfa**.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine približno 750 i.e. moroktokoga alfa.

*Aktivnost (mednarodne enote) je določena po Evropski farmakopeji s pomočjo preskusa z uporabo kromogenega substrata. Specifična aktivnost zdravila ReFacto AF je približno 7.600-13.800 i.e./mg beljakovine.

**Humani koagulacijski faktor VIII, izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA. Moroktokog alfa je glikoprotein s 1.438 aminokislinami z zaporedjem, ki je

primerljivo obliki 90 + 80 kDa faktorja VIII (brez domene B), in s podobnimi post-translacijskimi spremembami kot v molekuli, ki izvira iz plazme.

Postopek izdelave zdravila ReFacto je bil spremenjen tako, da se iz postopka gojenja celičnih kultur, čiščenja in končnega priprava odstranijo vse eksogene beljakovine človeškega ali živalskega izvora; hkrati je bilo izmišljeno ime spremenjeno v ReFacto AF.

Pomožna snov z znanim učinkom

Po rekonstituciji 1,27 mmol (29 mg) natrija na vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
bela do belkasta pogača/prašek
bister, brezbarven vehikel

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
bela do belkasta pogača/prašek v zgornjem razdelku napolnjene injekcijske brizge
bister, brezbarven vehikel v spodnjem razdelku napolnjene injekcijske brizge

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

Zdravilo ReFacto AF je primerno za uporabo pri odraslih in otrocih vseh starosti, vključno z novorojenčki.

Zdravilo ReFacto AF ne vsebuje von Willebrandovega faktorja in zato pri von Willebrandovi bolezni ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj začne zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije A.

Spremljanje zdravljenja

Med zdravljenjem so priporočljivi ustrezni testi za določanje aktivnosti faktorja VIII, da ugotovimo potrebne odmerke in pogostnost infuzij. Odziv posameznih bolnikov na faktor VIII je lahko različen, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in različnem zvečanju aktivnosti. Odmerke, ki temeljijo na telesni masi, je pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso morda treba prilagoditi. V primeru velikega kirurškega posega je treba še posebej skrbno spremljati nadomestno zdravljenje s koagulacijskimi preskusi (aktivnost faktorja VIII).

Pri spremljanju vrednosti aktivnosti faktorja VIII pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF je priporočljiva uporaba kromogenega preskusa. Kadar se za določanje aktivnosti faktorja VIII v vzorcu bolnikove krvi uporablja enostopenjski koagulacijski preskus na podlagi in vitro tromboplastinskega časa (aPTC), lahko na rezultate aktivnosti faktorja VIII v plazmi pomembno

vplivata vrsta reagenta za aPTČ in referenčni standard, uporabljen v preskusu. Prav tako lahko pride do večjih neskladij med rezultati enostopenjskega koagulacijskega preskusa na podlagi aPTČ in rezultati kromogenega preskusa. Rezultati enostopenjskega koagulacijskega preskusa so značilno 20-50 % manjši od rezultatov preskusa s kromogenim substratom. Za odpravljanje tega neskladja se lahko uporabi laboratorijski standard zdravila ReFacto AF (glejte poglavje 5.2). To je zlasti pomembno pri zamenjavi laboratorija in/ali uporabljenih reagentov.

Odmerjanje

Odmerki in trajanje zdravljenja so odvisni od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, od mesta in obsega krvavitve in od bolnikovega kliničnega stanja. Uporabljene odmerke je treba prilagoditi glede na bolnikov odziv. V prisotnosti zaviralcev so potrebni večji odmerki ali ustrezno specifično zdravljenje.

Število enot danega faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki so povezane s standardom SZO za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena kot odstotek (glede na normalno človeško plazmo) ali v i.e. (glede na mednarodne standarde za faktor VIII v plazmi). Ena i.e. aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne človeške plazme.

Drugo zdravilo z moroktokogom alfa, odobreno za uporabo zunaj Evrope, ima drugačno proizvodno aktivnost, ki je bila kalibrirana na mednarodni standard SZO z enostopenjskim koagulacijskim preskusom; to zdravilo ima lastniško ime XYNTHA. Zaradi razlike v metodah, uporabljenih za določitev aktivnosti zdravil XYNTHA in ReFacto AF, ena i.e. zdravila XYNTHA (enostopenjski kalibrirani preskus) približno ustreza 1,38 i.e. zdravila ReFacto AF (kromogeni kalibrirani preskus). Če lečeči zdravnik predpiše bolniku, ki se navadno zdravi z zdravilom XYNTHA, zdravilo ReFacto AF, mora upoštevati popravek priporočil za odmerjanje na podlagi vrednosti zvečanja aktivnosti faktorja VIII.

Bolnikom s hemofilijo A je treba svetovati, naj med potovanjem s seboj vzamejo za režim svojega trenutnega zdravljenja zadostno zalogo zdravila s faktorjem VIII za predvideno zdravljenje. Svetovati jim je treba, naj se pred potovanjem posvetujejo s svojim zdravstvenim delavcem.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empiričnih izkušnjah, da 1 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja VIII v plazmi za 2 i.e./dl. Odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvečanje aktivnosti faktorja VIII (% ali i.e./dl) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl), pri čemer 0,5 i.e./kg na i.e./dl pomeni recipročno vrednost zvečanja aktivnosti, ki ga na splošno opažamo po infuzijah faktorja VIII.

Velikost odmerka in pogostnost odmerjanja je treba prilagoditi individualno glede na klinično učinkovitost.

V primeru naslednjih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod določene ravni (v % od normale ali v i.e./dl) v ustreznem času. Smernice za pomoč pri odmerjanju ob krvavitvah in ob operacijah so predstavljene v naslednji preglednici:

Stopnja krvavitve/ tip operacije	Potrebna aktivnost faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) / Trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitev		
Začetna krvavitev v sklep, krvavitev v mišice in krvavitev v ustih	20-40	Ponovimo vsakih 12-24 ur. Najmanj 1 dan, dokler se krvavitev ne ustavi (orientiramo se po bolečini), oziroma se rana ne zaceli.
Obsežnejše krvavitve v sklep, mišice ali hematomi	30-60	Infuzijo ponovimo vsakih 12-24 ur, 3-4 dni ali dokler bolečina oziroma akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko ogrožajoče krvavitve	60-100	Infuzijo ponavljamo vsakih 8-24 ur, dokler ogroženost ne mine.
Operacije		
Manjše operacije, vključno z izdrtjem zoba	30-60	Vsake 24 ur vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
Večje operacije	80-100 (pred operacijo in po operaciji)	Infuzijo ponovimo vsakih 8-24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli, nato še najmanj 7 dni vzdržujemo aktivnost faktorja VIII med 30 in 60 % (i.e./dl).

Profilaksa

Za dolgotrajno profilaktično zdravljenje krvavitav pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajno potrebni odmerki 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase vsaka 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri otrocih, so potrebni krajši intervali med odmerki oziroma večji odmerki.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju mlajših otrok (mlajši od 6 let) z zdravilom ReFacto AF moramo pričakovati potrebo po zvečanem odmerku v primerjavi s tistim, ki se uporablja pri odraslih in starejših otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Klinične študije niso vključevale preskušancev, starih 65 let in več. Na splošno je pri starejših bolnikih potrebna individualna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic ali jeter

Prilaganje odmerkov bolnikom z okvaro ledvic ali jeter v kliničnih preskušanjih ni bilo raziskano.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo ReFacto AF dajemo z intravensko infuzijo v trajanju več minut po tem, ko smo raztopili liofilizirani prašek za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (vehikel). Hitrost injiciranja je odvisna od bolnikovega počutja.

Za osebe, ki dajejo zdravilo in niso zdravstveni delavci, je priporočljivo, da se ustrezno izurijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki lahko odlepijo eno od nalepk, ki so nalepljene na viali ali napolnjeni injekcijski brizgi, in z njo zabeležijo številko serije v svojem dnevniku ali jo uporabijo pri poročanju o morebitnih neželenih učinkih.

Preobčutljivost

Pri zdravilu ReFacto AF so opazili preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin hrčka. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma prekinijo z uporabo zdravila in obvestijo zdravnika. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi znaki preobčutljivostnih reakcij, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanjem v prsnem košu, piskajočim dihanjem, hipotenzijo in anafilaksijo.

V primeru šoka je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so običajno imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno aktivnost faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, vendar je prisotno vse življenje, čeprav je tveganje občasno.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer nizek titer pomeni manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

Na splošno je treba vse bolnike, zdravljene z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Poročila o neučinkovitosti

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila ReFacto so poročali o neučinkovitosti, predvsem pri profilaktično zdravljenih bolnikih. Neučinkovitost zdravila ReFacto, o kateri poročajo, opisujejo kot krvavitve v tarčne sklepe, krvavitve v nove sklepe ali bolnikov subjektivni občutek, da se

začenja nova krvavitev. Pri predpisovanju zdravila ReFacto AF je pomembno, da posebej titriramo in spremljamo raven faktorja vsakega bolnika, ker le tako lahko zagotovimo ustrezen terapevtski odziv (glejte poglavje 4.8).

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje z zdravilom s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

S katetrom povezani zapleti

Če potrebujemo pripomoček za centralni venski dostop (CVAD – *Central Venous Access Device*), je treba razmisliti glede tveganja z njim povezanih zapletov, vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetra (glejte poglavje 4.8).

Vsebnost natrija

Po rekonstituciji to zdravilo vsebuje 1,27 mmol (29 mg) natrija na vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Glede na telesno maso bolnika in odmerjanje zdravila ReFacto AF lahko bolniki prejmejo več vial ali napolnjenih injekcijskih brizg. To je treba upoštevati, če je bolnik na dieti z majhnim vnosom soli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravil z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij o vplivu faktorja VIII na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli, zato podatkov glede plodnosti ni na voljo. Ker je hemofilija A zelo redka pri ženskah, ni izkušenj o uporabi faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem. Zato lahko faktor VIII uporabljamo med nosečnostjo in dojenjem le, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ReFacto AF nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so pri zdravilu ReFacto opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (kot so angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrzlica, rdečica, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemirnost, tahikardija, stiskanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje in piskajoče dihanje), ki so v posameznih primerih napredovale v hudo anafilaksijo, vključno s šokom (glejte poglavje 4.4).

V zdravilu ReFacto AF so lahko prisotne sledi beljakovin hrčka. Zelo redko so opazili nastanek protiteles proti beljakovinom hrčka, ni pa bilo kliničnih posledic. V študiji zdravila ReFacto je 20 od 113 (18 %) predhodno zdravljenih bolnikov (PTP – *Previously Treated Patients*) imelo zvišan titer protiteles anti-CHO brez vidnih kliničnih posledic.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ReFacto AF, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje lahko

kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na organskih sistemih po MedDRA (SOC – *System Organ Class* in ravni prednostnih izrazov). Pogostnosti so ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom ReFacto ali ReFacto AF. Pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih iz vseh vzrokov, ki so se pojavili med zdravljenjem v združenih kliničnih preskušanjih s 765 preskušanci.

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje FVIII (PUP)*		zaviranje FVIII (PTP)*
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		pomanjkanje apetita	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	periferna nevropatija; somnolenca; dizgevizija
Srčne bolezni			angina pectoris; tahikardija; palpitacije
Žilne bolezni		krvavitev; hematoma	hipotenzija; tromboflebitis; vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		dispneja
Bolezni prebavil		diareja; bruhanje; bolečine v trebuhu; navzea	
Bolezni kože in podkožja		urtikarija; izpuščaj; pruritus	hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	mrzlica; reakcija, povezana z mestom katetra	astenija; reakcija na mestu injiciranja; bolečina na mestu injiciranja; vnetje na mestu injiciranja
Preiskave		pozitiven test na protitelesa; pozitiven test na protitelesa proti faktorju VIII	zvišana raven aspartat-aminotransferaze; zvišana raven alanin-aminotransferaze; zvišana raven bilirubina v krvi; zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi

* Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo
A. PTP = predhodno zdravljeni bolniki, PUP = predhodno nezdravljeni bolniki.

Pediatrična populacija

Kot morebiti povezan z zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF je opisan en primer ciste pri 11-letnem bolniku in en primer zmedenosti pri 13-letnem bolniku.

Varnost zdravila ReFacto AF so ovrednotili v študijah, ki so vključevale tako predhodno zdravljene odrasle kot predhodno zdravljene otroke in mladostnike (n = 18, stare 12-16 let v študiji in n = 49, stare 7-16 let v podporni študiji), pri čemer so bili otroci, stari 7-16 let, v primerjavi z odraslimi nagnjeni k večji pogostosti neželenih učinkov. S študijami, ki so zajemale predhodno zdravljene bolnike (n = 18, stare < 6 let, in n = 19, stare 6 do < 12 let) in predhodno nezdravljene bolnike (n = 23, stare < 6 let), so pridobili dodatne izkušnje o varnosti pri otrocih, ki podpirajo varnostni profil, podoben varnostnemu profilu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri uporabi zdravil z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII niso poročali o simptomih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: krvni koagulacijski faktorji, koagulacijski faktor VIII, oznaka ATC: B02BD02

Zdravilo ReFacto AF vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII brez domene B (moroktokog alfa). To je glikoprotein s približno molekulsko maso 170.000 Da. Sestavljen je iz 1438 aminokislin. Zdravilo ReFacto AF ima funkcijske značilnosti, primerljive z značilnostmi endogenega faktorja VIII. Pri bolnikih s hemofilijo A je aktivnost faktorja VIII močno zmanjšana, zato je pri njih potrebno nadomestno zdravljenje.

Faktor VIII se po infundiranju bolniku s hemofilijo veže na von Willebrandov faktor, prisoten v bolnikovi krvi.

Aktivirani faktor VIII je kofaktor pri aktivaciji faktorja IX, ki katalizira pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Slednji pretvori protrombin v trombin. Trombin pa nato pretvori fibrinogen v fibrin in oblikuje se krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna bolezen strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšanja ravni faktorja VIII:C in se kaže v obliki krvavitev v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica poškodb ali operacij. Z nadomestnim zdravljenjem se ravni faktorja VIII v plazmi povečajo in tako omogočijo začasno korekcijo pomanjkanja faktorja VIII in odpravijo nagnjenost k krvavitvam.

Klinična učinkovitost

Podatki v spodnji preglednici se nanašajo na podatke o PUP in PTP iz študij zdravila ReFacto AF pri bolnikih, starih < 12 let.

	PTP < 6 let	PTP 6 do < 12 let	PUP < 6 let
Odmerek glede na telesno maso (i.e./kg) na profilaktično infuzijo ^a mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 14 36 i.e./kg (28; 51)	n = 13 32 i.e./kg (21; 49)	n = 22 46 i.e./kg (17; 161)
Skupna letna stopnja krvavitev (ABR – <i>Annual Bleeding Rate</i>) pri vseh preskušancih ^b mediana vrednost (največja, najmanjša)	--	--	n = 23 3,17 (0,0; 39,5)
Skupna ABR pri preskušancih, ki so ob izhodišču navedli, da sledijo režimu zdravljenja po potrebi ^c mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 5 41,47 (1,6; 50,6)	n = 9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Skupna ABR pri preskušancih, ki so ob izhodišču navedli, da sledijo profilaktičnemu režimu ^c mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 13 1,99 (0,0; 11,2)	n = 9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Odmerek glede na telesno maso (i.e./kg) na epizodo krvavitve pri zdravljenju krvavitve mediana vrednost (največja, najmanjša)	n = 13 35 i.e./kg (28; 86)	n = 14 33 i.e./kg (17; 229)	n = 21 55 i.e./kg (11; 221)
Odstotek krvavitev, uspešno zdravljenih z ≤ 2 infuzijama	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Odmerek in pogostnost odmerjanja predpisanega zdravila ReFacto AF v času trajanja študije je določil raziskovalec po lastni presoji v skladu z lokalnim standardom oskrbe.

^b Preskušancem v študiji pri PUP ni bilo treba slediti rednemu, neprekinjenemu profilaktičnemu zdravljenju, vendar je z izjemo enega bolnika (ki se je zdravil samo po potrebi) večina bolnikov redno prejela profilaktične infuzije. Številni so začeli z infuzijami po potrebi, vendar so v času sodelovanja prešli na profilaktično zdravljenje, nekateri pa so prejeli le občasne profilaktične infuzije.

^c Preskušanci v študiji pri PTP so o načinu svojega zdravljenja s faktorjem VIII (profilaktično ali po potrebi) poročali ob izhodišču, vendar se jim tega načina ni bilo treba držati kot pogoj za sodelovanje v študiji. Odmerek in pogostnost dajanja predpisanega zdravila ReFacto AF v času trajanja študije je določil raziskovalec po lastni presoji v skladu z lokalnim standardom oskrbe.

Upoštevajte, da letna stopnja krvavitev (ABR – *Annualized Bleeding Rate*) ni primerljiva med različnimi koncentracijami faktorja in med različnimi kliničnimi študijami.

Indukcija imunske tolerance

Podatke o indukciji imunske tolerance (ITI - *Immune Tolerance Induction*) so zbirali pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so se razvili zaviralci faktorja VIII. V sklopu ključnega preskušanja zdravila ReFacto pri PUP so ocenili podatke o ITI pri 25 bolnikih (15 z visokimi titri, 10 z nizkimi titri). Od teh 25 bolnikov jih je 20 imelo titre zaviralcev znižane na < 0,6 B.e./ml; od teh jih je na začetku 11 od 15 imelo visoke titre (≥ 5 B.e./ml), 9 od 10 pa nizke titre. Pri 5 od 6 bolnikov, ki so se jim razvili zaviralci z nizkim titrom in niso prejeli ITI, je prišlo do podobnega znižanja titrov. Podatki o dolgotrajnih izidih niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila ReFacto, pridobljene iz navzkrižne študije zdravila ReFacto in koncentrata FVIII, pridobljenega iz plazme, z uporabo preskusa s kromogenim substratom (glejte poglavje 4.2) pri 18 predhodno zdravljenih bolnikih, so navedene v spodnji preglednici.

Ocene farmakokinetičnih parametrov za zdravilo ReFacto pri predhodno zdravljenih bolnikih s hemofilijo A			
farmakokinetični parameter	povprečje	SD	mediana
AUC _t (i.e.·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
zvečanje aktivnosti (i.e./dl zvišanje FVIII:C na i.e./kg danega FVIII)	2,4	0,38	2,5

Okrajšave: AUC_t = površina pod krivuljo plazemska koncentracija-čas od časa nič do zadnje merljive koncentracije; t_{1/2} = razpolovni čas; CL = očistek; FVIII:C = aktivnost FVIII; MRT = povprečni čas prisotnosti v krvnem obtoku

V študiji, v kateri so merili aktivnost zdravil ReFacto AF in ReFacto ter aktivnost faktorja VIII v bolnikovi plazmi s preskusom s kromogenim substratom, se je zdravilo ReFacto AF izkazalo kot bioekvivalentno zdravilu ReFacto. Kvocienti geometrijskih sredin najmanjših kvadratov zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto so bili 100,6 % za zvečanje aktivnosti, 99,5 % za AUC_t in 98,1 %, za AUC_∞ (površina pod krivuljo plazemske koncentracije od časa nič do neskončnosti). Ustrezni 90 % intervali zaupanja okrog kvocientov geometrijskih sredin najmanjših kvadratov zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto so bili znotraj bioekvivalentnega okna med 80 % in 125 %, kar je pokazalo bioekvivalenco zdravila ReFacto AF proti zdravilu ReFacto.

V navzkrižni farmakokinetični študiji so določili farmakokinetične parametre zdravila ReFacto AF ob izhodišču in pri 25 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let) po ponovnem dajanju zdravila ReFacto AF v obdobju 6 mesecev. Kvocienti geometrijskih sredin najmanjših kvadratov farmakokinetike po 6 mesecih proti izhodišču so bili 107 % za zvečanje aktivnosti, 100 % za AUC_t in 104 %, za AUC_∞. Ustrezni 90 % intervali zaupanja okrog kvocientov geometrijskih sredin najmanjših kvadratov farmakokinetike po 6 mesecih proti izhodišču za zgoraj navedene farmakokinetične parametre so bili znotraj ekvivalentnega okna med 80 % in 125 %. To kaže, da se farmakokinetične lastnosti zdravila ReFacto AF ne spreminjajo v odvisnosti od časa.

V isti študiji, v kateri so merili jakost zdravila ReFacto AF in primerjalnega rekombinantnega faktorja VIII celotne dolžine (FLrFVIII) in aktivnost FVIII v vzorcih plazme, vseh merjenih z enakim enostopenjskim koagulacijskim preskusom v centralnem laboratoriju, so s standardnim bioekvivalentnim pristopom pokazali, da je zdravilo ReFacto AF farmakokinetično ekvivalentno FLrFVIII pri 30 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let).

Pri PUP so ovrednotili farmakokinetične parametre zdravila ReFacto s kromogenim preskusom. Pri teh bolnikih (n = 59; mediana starost 10 ± 8,3 meseca) je bilo povprečno zvečanje aktivnosti v tednu 0 1,5 ± 0,6 i.e./dl na i.e./kg (z razponom od 0,2 do 2,8 i.e./dl na i.e./kg); bilo je manjše kot tisto, ki so ga ugotovili pri PTP, zdravljenih z zdravilom ReFacto v tednu 0 s povprečnim zvečanjem aktivnosti 2,4 ± 0,4 i.e./dl na i.e./kg (razpon 1,1 do 3,8 i.e./dl na i.e./kg). Pri PUP je bilo povprečno zvečanje aktivnosti stabilno (5 obiskov v obdobju dveh let) in je znašalo od 1,5 do 1,8 i.e./dl na i.e./kg. Povprečni ocenjeni razpolovni čas, ocenjen s populacijskim farmakokinetičnim modelom ob uporabi podatkov 44 PUP, je bil 8,0 ± 2,2 ure.

V študiji zdravila ReFacto AF pri 19 PUP je bilo zvečanje aktivnosti na začetku študije pri 17 otrocih, starih od 28 dni do manj kot 2 leti, 1,32 ± 0,65 i.e./dl na i.e./kg, pri 2 otrocih, starih 2 do < 6 let, pa 1,7 oziroma 1,8 i.e./dl na i.e./kg. Razen v primerih, kjer so zaznali zaviralce, je bilo povprečno zvečanje aktivnosti stabilno (6 obiskov v obdobju dveh let), posamezne vrednosti pa so bile v razponu od 0 (v prisotnosti zaviralcev) do 2,7 i.e./dl na i.e./kg.

Farmakokinetični parametri zdravila ReFacto AF, ki so jih opazili po odmerku 50 i.e./kg v študiji pri 37 pediatričnih PTP, so prikazani v spodnji preglednici.

Farmakokinetični parametri faktorja VIII (povprečje $\pm$ SD) po enkratnem odmerku 50 i.e./kg pri pediatričnih PTP		
farmakokinetični parameter	število preskušancev	povprečje ^a $\pm$ SD
zvečanje aktivnosti, i.e./dl na i.e./kg		
stari < 6 let	17	1,7 $\pm$ 0,4
stari 6 do < 12 let	19	2,1 $\pm$ 0,8
C _{max} , i.e./ml ^b	19	0,9 (45)
AUC _{inf} , i.e.·h/ml ^b	14	9,9 (41)
t _{1/2} , h ^b	14	9,1 $\pm$ 1,9
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V _{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometrijska sredina (geometrijski CV%) pri vseh, z izjemo aritmetične sredine $\pm$ SD pri prirastnem zvečanju aktivnosti in t_{1/2}.

^b Samo bolniki, stari 6 do < 12 let.

Okrajšave: C_{max} = največja opažena plazemska koncentracija; CV = koeficient variance; AUC_{inf} = površina pod krivuljo plazemska koncentracija-čas od časa nič ekstrapolirano do neskončnosti; t_{1/2} = končni razpolovni čas; CL = očistek; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskav kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
kalcijev klorid dihidrat
L-histidin
polisorbat 80
natrijev klorid

Vehikel

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi raztopinami za infundiranje.

Uporabljati smete le priloženi infuzijski sistem, ker je zaradi adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja VIII na notranje površine nekaterih vrst infuzijske opreme možen neuspeh zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo smete vzeti iz hladilnika za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 3 mesecev, pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po koncu tega obdobja hranjenja pri sobni temperaturi zdravila ne smete spraviti nazaj v hladilnik, ampak ga morate porabiti ali zavreči.

Po rekonstituciji

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 3 ure pri temperaturah do 25 °C.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Zdravilo ne vsebuje konzervansa. Pripravljeno zdravilo morate porabiti takoj, najpozneje pa v 3 urah po rekonstituciji. Za druge čase shranjevanja in pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo ne vsebuje konzervansa. Pripravljeno zdravilo morate porabiti takoj, najpozneje pa v 3 urah po rekonstituciji ali odstranitvi sivega pokrovčka. Za druge čase shranjevanja in pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e. ali 2.000 i.e. praška v 10-mililitrski viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilnim) in snemljivo zaporko (iz aluminija) in 4 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (butilnim), pokrovčkom (butilnim) in sterilnim rekonstitucijskim nastavkom za vialo, sterilni infuzijski sistem, alkoholni zloženci, obliž in blazinica iz gaze.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 2.000 i.e. ali 3.000 i.e. liofiliziranega praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku napolnjene injekcijske brizge (steklo tipa I) s tesniloma in zaporko iz butilne gume, bat za sestavljanje, sterilna polipropilenska zaporka z odprtini, sterilni infuzijski sistem, alkoholni zloženci, obliž in blazinica iz gaze.

Pakiranje po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Vialo liofiliziranega praška za injekcijo zdravila morate rekonstituirati s priloženim vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] iz napolnjene injekcijske brizge s pomočjo sterilnega rekonstitucijskega nastavka za vialo. Vialo previdno sučite, dokler se ves prašek ne raztopi. Za dodatne informacije glede rekonstitucije in dajanja zdravila, prosimo, glejte poglavje 3 navodila za uporabo.

Pripravljeno raztopino povlecite nazaj v brizgo. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna. Če raztopina vsebuje drobne delce ali je obarvana, jo morate zavreči.

ReFacto AF 250 i.e., 500 i.e., 1000 i.e., 2000 i.e., 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Liofilizirani prašek v zgornjem razdelku napolnjene injekcijske brizge morate rekonstituirati z vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] iz spodnjega razdelka napolnjene injekcijske brizge. Napolnjeno injekcijsko brizgo previdno sučite, dokler se ves prašek ne raztopi. Za dodatne informacije glede rekonstitucije in dajanja zdravila, prosimo, glejte poglavje 3 navodila za uporabo.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna. Če raztopina vsebuje drobne delce ali je obarvana, jo morate zavreči.

Pripravljena raztopina zdravila vsebuje polisorbat-80, ki dokazano poveča izluženje di-(2-etil-heksil)ftalata (DEHP) iz PVC-ja. To morate upoštevati pri pripravi in dajanju zdravila, skupaj s časom shranjevanja v vsebniku iz PVC po rekonstituciji. Pomembno je, da dosledno sledite navodilom v poglavju 6.3.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. april 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 15. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZDRAVILA REFACTO AF

1. IME ZDRAVILA

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

moroktokog alfa
(rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 62,5 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 500 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 125 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 1.000 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 250 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 2.000 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 500 i.e./ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza,
kalcijev klorid dihidrat,
L-histidin,
polisorbat 80,
natrijev klorid.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala z 250 i.e. moroktokoga alfa
1 viala s 500 i.e. moroktokoga alfa
1 viala s 1.000 i.e. moroktokoga alfa
1 viala z 2.000 i.e. moroktokoga alfa

1 napolnjena injekcijska brizga s 4 ml vehikla
1 nastavek za vialo
1 sterilen infuzijski sistem
2 alkoholna zloženca
1 obliž
1 gaza

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo, po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Uporabite takoj oziroma najkasneje v 3 urah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Zdravilo shranjujte in prevažajte pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ReFacto AF lahko hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) eno samo obdobje največ 3 mesecev. Potem ko ste zdravilo hranili pri sobni temperaturi, ga ne smete ponovno shranjevati v hladilniku.

Datum premestitve iz hladilnika:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno rekonstituirano raztopino zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI ZDRAVILA REFACTO AF

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ReFacto AF 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

moroktokog alfa
(rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

**NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM ZDRAVILA
REFACTO AF**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za ReFacto AF

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba, po rekonstituciji

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Vsebuje 4 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

moroktokog alfa

(rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 napolnjena injekcijska brizga: 250 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 62,5 i.e./ml po rekonstituciji).

1 napolnjena injekcijska brizga: 500 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 125 i.e./ml po rekonstituciji).

1 napolnjena injekcijska brizga: 1.000 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 250 i.e./ml po rekonstituciji).

1 napolnjena injekcijska brizga: 2.000 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 500 i.e./ml po rekonstituciji).

1 napolnjena injekcijska brizga: 3.000 i.e. moroktokoga alfa (pribl. 750 i.e./ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

Saharoza,

kalcijev klorid dihidrat,

L-histidin,

polisorbat 80,

natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi FuseNGo

1 napolnjena injekcijska brizga (250 i.e. praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku)

1 napolnjena injekcijska brizga (500 i.e. praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku)

1 napolnjena injekcijska brizga (1.000 i.e. praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku)

1 napolnjena injekcijska brizga (2.000 i.e. praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku)

1 napolnjena injekcijska brizga (3.000 i.e. praška v zgornjem razdelku in 4 ml vehikla v spodnjem razdelku)

- 1 bat
- 1 sterilni infuzijski sistem
- 2 alkoholna zloženca
- 1 obliž
- 1 gaza
- 1 sterilna zaporka z odprtinami

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj oziroma najkasneje v 3 urah po rekonstituciji oziroma po odstranitvi sive gumijaste zaporka z brizge.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ReFacto AF lahko hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) eno samo obdobje največ 3 mesecev. Potem ko ste zdravilo hranili pri sobni temperaturi, ga ne smete ponovno shranjevati v hladilniku.

Datum premestitve iz hladilnika:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

moroktokog alfa
(rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. moroktokoga alfa za enkratno i.v. uporabo

500 i.e. moroktokoga alfa za enkratno i.v. uporabo

1.000 i.e. moroktokoga alfa za enkratno i.v. uporabo

2.000 i.e. moroktokoga alfa za enkratno i.v. uporabo

3.000 i.e. moroktokoga alfa za enkratno i.v. uporabo

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

moroktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ReFacto AF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ReFacto AF
3. Kako uporabljati zdravilo ReFacto AF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ReFacto AF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ReFacto AF in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ReFacto AF vsebuje učinkovino moroktokog alfa, ki je humani koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) ga ni ali ne deluje pravilno.

Zdravilo ReFacto AF se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev (profilakso) pri odraslih in otrocih vseh starosti (vključno z novorojenčki) s hemofilijo A.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ReFacto AF

Ne uporabljajte zdravila ReFacto AF

- če ste alergični na moroktokog alfa ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na beljakovine hrčka.

Če ste glede tega negotovi, se obrnite na svojega zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ReFacto AF se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če dobite alergijske reakcije. Nekateri znaki alergijskih reakcij so oteženo dihanje, kratka sapa, otekanje, koprivnica, srbenje, stiskanje v prsnem košu, piskajoče dihanje in znižan krvni tlak. Anafilaksija je huda alergijska reakcija, ki lahko povzroča oteženo požiranje in/ali dihanje, pordečitev ali otekline obraza in/ali dlani. Če se pojavi katerikoli od teh znakov, nemudoma

prekinite infuzijo in obvestite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč. V primeru hudih alergijskih reakcij je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja;

- nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ReFacto AF ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku;
- če se krvavitev ne ustavi, tako kot ste pričakovali, obvestite svojega zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč.

Druga zdravila in zdravilo ReFacto AF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ReFacto AF nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo ReFacto AF vsebuje natrij

Po pripravi zdravilo ReFacto AF vsebuje 1,27 mmol (ali 29 mg) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Glede na svojo telesno maso in odmerek zdravila ReFacto AF lahko prejmete več vial. To je treba upoštevati, če ste na dieti z majhnim vnosom soli.

3. Kako uporabljati zdravilo ReFacto AF

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje z zdravilom ReFacto AF mora začeti zdravnik z izkušnjami pri skrbi za bolnike s hemofilijo A. Odmerek zdravila ReFacto AF vam bo določil zdravnik. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaših potreb po nadomestnem zdravljenju s faktorjem VIII. Zdravilo ReFacto AF vam bo zdravnik v obdobju več minut injiciral v veno. Bolniki ali njihovi skrbniki lahko dajejo injekcije zdravila ReFacto AF, če so bili o tem ustrezno podučeni.

Zdravnik se bo med samim zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF morda odločil tudi za spremembo odmerka. Pred potovanjem se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem. S seboj morate vzeti dovolj svojega zdravila s faktorjem VIII za predvideno zdravljenje med potovanjem.

Priporočljivo je, da si vsakič, ko uporabite zdravilo ReFacto AF, zabeležite ime zdravila, navedeno na škatli, in številko serije zdravila. Lahko odlepate eno od nalepk, nalepljenih na viali, in z njo zabeležite številko serije v svojem dnevniku ali jo uporabite pri poročanju o morebitnih neželenih učinkih.

Priprava raztopine in način uporabe

V nadaljevanju so opisana navodila za pripravo raztopine in način uporabe zdravila ReFacto AF. Bolniki morajo vedno upoštevati specifična navodila glede priprave raztopine in načina uporabe, ki so jih dobili od svojega zdravnika.

Za pripravo zdravila uporabite samo napolnjeno injekcijsko brizgo, ki je priložena v škatli. Za uporabo zdravila lahko uporabite tudi druge sterilne injekcijske brizge za enkratno uporabo.

Potem, ko liofilizirani prašek za injiciranje zdravila ReFacto AF pripravimo s priloženim vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] iz priložene brizge, ga dajemo z intravensko (i.v.) infuzijo. Zdravila ReFacto AF ne smete mešati z drugimi raztopinami za infundiranje.

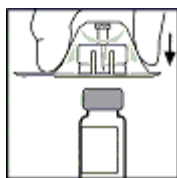
Pred izvajanjem spodaj navedenih postopkov si vedno umijte roke! Med pripravo zdravila je treba strogo upoštevati aseptično tehniko (čisto in brez bakterij).

Priprava:

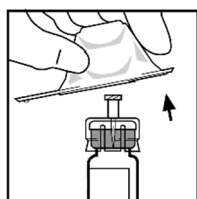
1. Pustite, da se viala liofiliziranega zdravila ReFacto AF in napolnjena injekcijska brizga z vehiklom ogrejeta na sobno temperaturo.
2. Z viala zdravila ReFacto AF odstranite snemljivo plastično zaporko, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška.



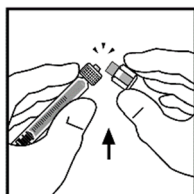
3. Obrišite vrh viala s priloženim alkoholnim zložencem (ali uporabite kakšno drugo antiseptično raztopino) in pustite, da se posuši. Ko gumijasti zamašek očistite, se ga ne smete več dotakniti z rokami; pazite tudi, da se ne dotakne ničesar drugega.
4. Odlepite zaščitno folijo s prozornega plastičnega ohišja, v katerem je nastavek za vialo. Nastavka ne vzemite ven.
5. Postavite vialo na ravno površino. Primite ohišje z nastavkom in ga namestite nad vialo. Čvrsto pritisnite navzdol, da se zaskoči na svoje mesto na vrhu viala in konica nastavka predre zamašek viala.



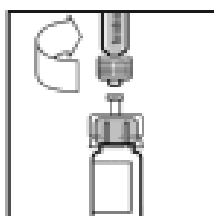
6. Snemite ohišje z nastavka in ga zavržite.



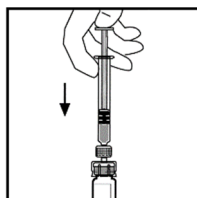
7. Namestite bat v brizgo z vehiklom tako, da vstavite bat v odprtino zamaška injekcijske brizge in ga čvrsto potisnete ter zasukate, da se varno usede v zamašek.
8. Odlomite (odstranite) plastični varnostni pokrovček s konice brizge z vehiklom tako, da prelomite njegovo perforacijo: pokrovček upogibajte gor in dol, dokler se perforacija ne prelomi. Pazite, da se ne dotaknete notranjosti pokrovčka ali konice brizge. Včasih je treba pokrovček ponovno namestiti (če pripravljenega zdravila ReFacto AF ne uporabite takoj), zato ga odložite tako, da ga postavite z vrhno stranjo navzdol.



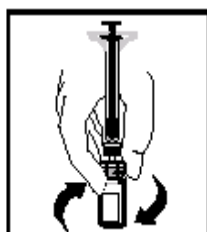
9. Položite vialo na ravno površino. Spojite nastavek za vialo z brizgo z vehiklom: konico brizge potisnite v odprtino nastavka in jo hkrati zasučite v smeri urnega kazalca, dokler se ne zaskoči.



10. Počasi potisnite bat navzdol in vbrizgajte ves vehikel v vialo zdravila ReFacto AF.



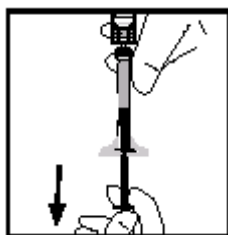
11. Medtem, ko je injekcijska brizga še vedno spojena z nastavkom, vialo **nežno** sušite, dokler se prašek ne raztopi.



12. Pred uporabo morate pregledati, da pripravljena raztopina ne vsebuje vidnih delcev. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna.

Opomba: Če morate uporabiti več kot eno vialo zdravila ReFacto AF na infuzijo, morate vsako vialo pripraviti po navedenih navodilih. Brizgo z vehiklom odstranite, nastavek za vialo pa pustite nameščen. Pripravljeno vsebino lahko iz vsake posamezne viala povlečete z eno samo veliko brizgo z nastavkom Luer lock.

13. Prepričajte se, da je bat injekcijske brizge še vedno do konca potisnjen v brizgo, in obrnite vialo s spodnjim koncem navzgor. Počasi povlecite vso raztopino skozi nastavke vial v brizgo.



14. Odstranite brizgo z nastavka za vialo. To storite tako, da jo narahlo povlečete in hkrati zavrtite v smeri, nasprotni urnemu kazalcu. Vialo z nameščenim nastavkom zavrzite.

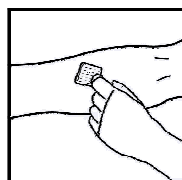
Opomba: Če raztopine ne boste uporabili takoj, pazljivo znova namestite pokrovček brizge. Pazite, da se ne dotaknete konice brizge ali notranjosti pokrovčka.

Zdravilo ReFacto AF morate uporabiti v 3 urah po pripravi. Pred uporabo raztopino hranite pri sobni temperaturi.

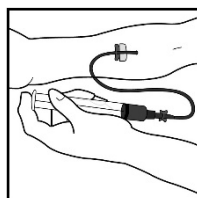
Uporaba (intravensko infundiranje):

ReFacto AF dajemo z infuzijskim sistemom, ki je priložen infuzijskemu kompletu, in s priloženo napolnjeno brizgo z vehiklom ali s sterilno plastično brizgo za enkratno uporabo z nastavkom Luer lock.

1. Brizgo pritrdite na luer priključek infuzijskega sistema.
2. Namestite manšeto in pripravite mesto injiciranja, tako da kožo dobro očistite z alkoholnim zložencem, ki je priložen kompletu.



3. Zabodite iglo na infuzijskem sistemu v veno v skladu z navodili svojega zdravnika in snemite manšeto. Odstranite morebitni zrak iz infuzijskega sistema, tako da izvlečete bat brizge. Pripravljeno zdravilo morate vbrizgavati v veno več minut. Zdravnik vam bo morda spremenil priporočeno hitrost infuzije, da se boste med infuzijo bolje počutili.



Po uporabi zavrzite vso neuporabljeno raztopino, prazno/-e vialo/-e in uporabljeno/-e iglo/-e ter brizgo/-e v ustrezno posodo za medicinske odpadke, saj lahko ti predmeti poškodujejo druge, če jih ne boste zavrgli na pravilen način.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ReFacto AF, kot bi smeli

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ReFacto AF

Ne prenehajte uporabljati zdravila ReFacto AF, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske** (anafilaktične) **reakcije**, je treba infundiranje **nemudoma prekiniti. Nemudoma obvestite zdravnika**, če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijskih reakcij:

- izpuščaj, koprivnica, gnojni mehurčki na koži, srbenje po vsem telesu
- otekanje ustnic in jezika
- oteženo dihanje, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu
- splošno slabo počutje
- omotica in nezavest

Ob hudih simptomih, vključno z oteženim dihanjem in (skoraj) omedlevico, je potrebno takojšnje nujno zdravljenje. Hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije so občasne (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Nastanek zaviralcev

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nastanek zaviralcev pri bolnikih, ki se niso nikoli prej zdravili z zdravili s faktorjem VIII
- glavobol
- kašelj
- bolečina v sklepih
- vročina

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev
- omotica
- pomanjkanje apetita, driska, bruhanje, bolečine v želodcu, občutek siljenja na bruhanje
- koprivnica, izpuščaj, srbenje
- bolečina v mišicah
- mrzlica, reakcija na mestu katetra
- nekatere preiskave krvi lahko pokažejo zvišanje ravni protiteles proti faktorju VIII

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nastanek zaviralcev pri bolnikih, ki so se že prej zdravili z zdravili s faktorjem VIII (manj kot 1 od 100 bolnikov)
- huda alergijska reakcija
- otrplost, zaspanost, spremenjeno okušanje

- bolečina v prsnem košu, pospešen srčni utrip, razbijanje srca (palpitacije)
- nizek krvni tlak, bolečina in pordelost ven, ki sta povezani s krvnim strdkom, vročinski oblivi
- kratka sapa
- čezmerno znojenje
- šibkost, reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino
- rahlo zvišanje encimov srčne mišice
- zvišani jetrni encimi, zvišan bilirubin

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ReFacto AF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte, da ne pride do poškodbe napolnjene injekcijske brizge z vehiklom.

Za lažje ravnanje z zdravilom smete zdravilo vzeti iz hladilnika za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 3 mesecev, pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po koncu tega obdobja hranjenja pri sobni temperaturi zdravila ne smete spraviti nazaj v hladilnik, ampak ga morate porabiti ali zavreči. Na škatli zabeležite datum, ko ste zdravilo ReFacto AF vzeli iz hladilnika in shranili pri sobni temperaturi (do 25 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljeno raztopino porabite v 3 urah po pripravi.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali da vsebuje vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ReFacto AF

- Učinkovina je moroktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII). Ena viala zdravila ReFacto AF vsebuje nominalno 250, 500, 1000 ali 2000 i.e. moroktokoga alfa.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, polisorbit 80 in natrijev klorid (glejte poglavje 2, "Zdravilo ReFacto AF vsebuje natrij"). Za pripravo raztopine je priložen tudi vehikel [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje].
- Po pripravi s priloženim vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] ena viala vsebuje 62,5, 125, 250 oziroma 500 i.e. (odvisno od jakosti moroktokoga alfa, t.j. 250, 500, 1000 oziroma 2000 i.e.) moroktokoga alfa na ml pripravljene raztopine za injiciranje.

Izgled zdravila ReFacto AF in vsebina pakiranja

Zdravilo ReFacto AF je na voljo v obliki praška za injiciranje v stekleni viali, priložen je vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi.

Pakiranje vsebuje:

- eno vialo z 250, 500, 1000 ali 2000 i.e. moroktokoga alfa v obliki praška,
- eno napolnjeno injekcijsko brizgo vehikla, 4 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje za pripravo, z enim batom,
- en sterilni nastavki za vialo za rekonstitucijo,
- en sterilni infuzijski sistem,
- dva alkoholna zloženca,
- en obliž,
- eno gazo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentijas par zālēm
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

ReFacto AF 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ReFacto AF 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

moroktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ReFacto AF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ReFacto AF
3. Kako uporabljati zdravilo ReFacto AF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ReFacto AF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ReFacto AF in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ReFacto AF vsebuje učinkovino moroktokog alfa, ki je humani koagulacijski faktor VIII. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) ga ni ali ne deluje pravilno.

Zdravilo ReFacto AF se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev (profilakso) pri odraslih in otrocih vseh starosti (vključno z novorojenčki) s hemofilijo A.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ReFacto AF

Ne uporabljajte zdravila ReFacto AF

- če ste alergični na moroktokog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na beljakovine hrčka.

Če ste glede tega negotovi, se obrnite na svojega zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ReFacto AF se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če dobite alergijske reakcije. Nekateri znaki alergijskih reakcij so oteženo dihanje, kratka sapa, otekanje, koprivnica, srbenje, stiskanje v prsnem košu, piskajoče dihanje in znižan krvni tlak. Anafilaksija je huda alergijska reakcija, ki lahko povzroča oteženo požiranje in/ali dihanje,

pordečitev ali otekline obraza in/ali dlani. Če se pojavi katerikoli od teh znakov, nemudoma prekinite infuzijo in obvestite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč. V primeru hudih alergijskih reakcij je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja;

- nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ReFacto AF ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku;
- če se krvavitev ne ustavi, tako kot ste pričakovali, obvestite svojega zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč.

Druga zdravila in zdravilo ReFacto AF

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ReFacto AF nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo ReFacto AF vsebuje natrij

Po pripravi zdravilo ReFacto AF vsebuje 1,27 mmol (ali 29 mg) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na napolnjeno injekcijsko brizgo. To je enako 1,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Glede na svojo telesno maso in odmerek zdravila ReFacto AF lahko prejmete več napolnjenih injekcijskih brizg. To je treba upoštevati, če ste na dieti z majhnim vnosom soli.

3. Kako uporabljati zdravilo ReFacto AF

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje z zdravilom ReFacto AF mora začeti zdravnik z izkušnjami pri skrbi za bolnike s hemofilijo A. Odmerek zdravila ReFacto AF vam bo določil zdravnik. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od vaših potreb po nadomestnem zdravljenju s faktorjem VIII. Zdravilo ReFacto AF vam bo zdravnik v obdobju več minut injiciral v veno. Bolniki ali njihovi skrbniki lahko dajejo injekcije zdravila ReFacto AF, če so bili o tem ustrezno podučeni.

Zdravnik se bo med samim zdravljenjem z zdravilom ReFacto AF morda odločil tudi za spremembo odmerka. Pred potovanjem se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem. S seboj morate vzeti dovolj svojega zdravila s faktorjem VIII za predvideno zdravljenje med potovanjem.

Priporočljivo je, da si vsakič, ko uporabite zdravilo ReFacto AF, zabeležite ime zdravila, navedeno na škatli, in številko serije zdravila. Lahko odlepate eno od nalepk, nalepljenih na napolnjeni injekcijski brizgi, in z njo zabeležite številko serije v svojem dnevniku ali jo uporabite pri poročanju o morebitnih neželenih učinkih.

Priprava raztopine in način uporabe

V nadaljevanju so opisana navodila za pripravo raztopine in način uporabe zdravila ReFacto AF v napolnjeni injekcijski brizgi. Bolniki morajo vedno upoštevati specifična navodila glede priprave raztopine in načina uporabe, ki so jih dobili od svojega zdravnika.

Zdravilo ReFacto AF dajemo z intravensko (i.v.) infuzijo po pripravi. Napolnjena injekcijska brizga je sestavljena iz 2 razdelkov, en razdelek vsebuje zdravilo ReFacto AF v obliki liofiliziranega praška, drugi razdelek pa vsebuje vehikel [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida]. V teh navodilih je ta pripomoček poimenovan 'napolnjena injekcijska brizga'.

Za pripravo zdravila uporabite le napolnjeno injekcijsko brizgo, ki je priložena v škatli. Za uporabo zdravila lahko uporabite tudi druge sterilne brizge za enkratno uporabo.

Zdravila ReFacto AF ne smete mešati z drugimi raztopinami za infundiranje.

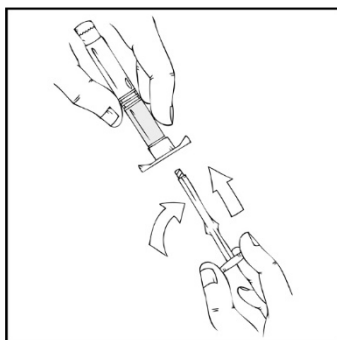
Opomba: Če morate uporabiti več kot eno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF na infuzijo, morate vsako brizgo pripraviti po navedenih navodilih. Pripravljeno vsebino lahko iz vsake posamezne brizge povlečete z drugo, 10 cm³ ali večjo brizgo z nastavkom Luer lock, ki ni del tega kompleta (glejte **Dodatna navodila**).

Priprava

1. Pred izvajanjem spodaj navedenih postopkov si vedno umijte roke.
2. Med pripravo zdravila je treba strogo upoštevati aseptično tehniko (čisto in brez bakterij).
3. Vse predmete, uporabljene pri pripravi in dajanju tega zdravila, je treba po odprtju sterilnih vsebnikov uporabiti kakor hitro je mogoče, da tako kar najbolj zmanjšamo nepotrebno izpostavljanje zraku.

Priprava zdravila za uporabo

1. Pustite, da se napolnjena injekcijska brizga ogreje na sobno temperaturo.
2. Vsebino kompleta zdravila ReFacto AF z napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz ovojnine in jo položite na čisto površino, pri čemer se prepričajte, da imate vse pripomočke, ki jih boste potrebovali.
3. Primite bat, kot je prikazano na sliki spodaj. Bat trdno privijte v odprtino pri opori za prste na napolnjeni injekcijski brizgi zdravila ReFacto AF, tako da potiskate in čvrsto obračate bat v smeri urnega kazalca, dokler ne začutite upora (približno 2 zasuka).



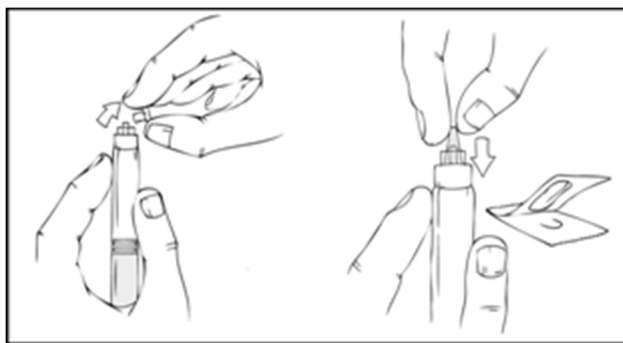
Med postopkom priprave zdravila za uporabo je pomembno, da držite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF v pokončnem položaju (pri čemer se bel prašek nahaja nad bistro raztopino), da bi preprečili morebitno iztekanje.

4. Držite napolnjeno injekcijsko brizgo v pokončnem položaju in odstranite belo zaščitno zaporko, tako da jo upogibate z desne na levo (ali jo nežno zanihate) in prelomite perforacijo; tako boste razkrili sivo gumijasto zaporko napolnjene injekcijske brizge zdravila ReFacto AF.



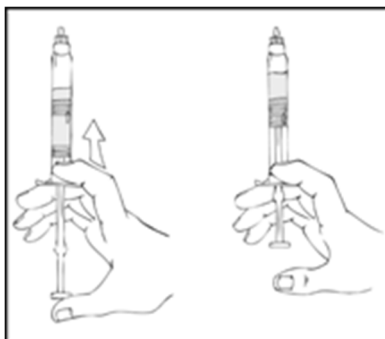
5. Vzemite zaščitno modro sterilno zaporko z odprtinami iz ovojnine.

Medtem, ko še vedno držite injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF v pokončnem položaju, odstranite vrhno sivo gumijasto zaporko in jo zamenjajte z zaščitno modro zaporko z odprtinami. Ta zaporka ima drobne luknjice, ki omogočajo izhajanje zraka, da se ne ustvarja nadtlak. Ne dotikajte se odprtega konca brizge ali zaščitne modre zaporko z odprtinami.

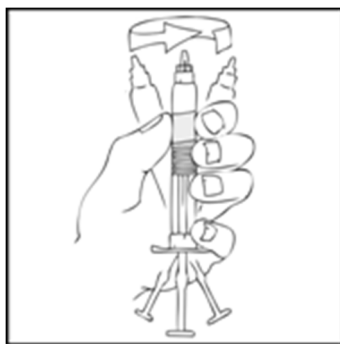


6. **Nežno in počasi** potisnite bat naprej, dokler ne pride do stika obeh gumijastih tesnil znotraj napolnjene injekcijske brizge in ves vehikel ne preide v zgornji razdelek, ki vsebuje prašek zdravila ReFacto AF.

Opomba: Da bi preprečili uhajanje tekočine z vrha brizge, bata ne potiskajte s preveliko silo.

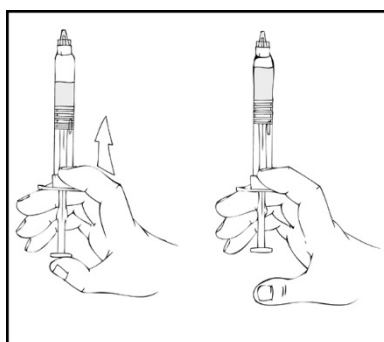


7. Še naprej držite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF v pokončnem položaju in jo nekajkrat **rahlo** zasučite, dokler se prašek ne raztopi.



Prepričati se morate, da pripravljena raztopina ne vsebuje vidnih delcev oziroma ni obarvana. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna. Če raztopina vsebuje vidne delce ali je obarvana, jo zavrzite.

8. Še naprej držite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF v pokončnem položaju in bat počasi potiskajte noter, dokler se iz zgornjega razdelka ne odstrani večina zraka, vendar ne ves zrak.



Zdravilo ReFacto AF je treba infundirati v 3 urah po pripravi oziroma po odstranitvi sive zaporke z napolnjene injekcijske brizge.

Če raztopine zdravila ReFacto AF ne boste uporabili takoj, morate brizgo shraniti v pokončnem položaju, pri čemer mora biti na brizgi nameščena modra zaščitna zaporka z odprtinami, dokler ne boste pripravljeni za infundiranje zdravila. Pripravljeno raztopino je mogoče shranjevati pri sobni temperaturi do 3 ure. Če je niste uporabili v 3 urah, jo zavrzite.

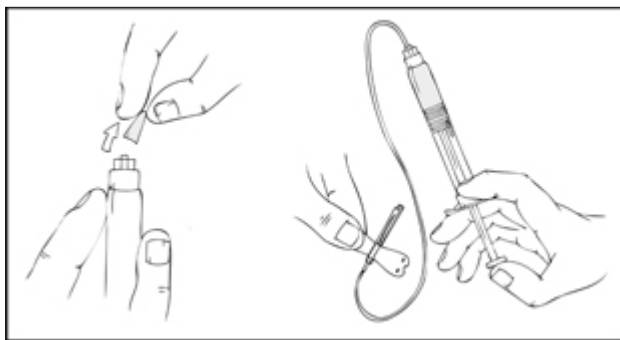
Dajanje zdravila (intravensko infundiranje)

Vaš zdravnik ali drug zdravstveni delavec vas mora naučiti, kako si dati infuzijo zdravila ReFacto AF. Ko se enkrat naučite, kako sami sebi dati infuzijo, lahko sledite navodilom v tem navodilu za uporabo zdravila.

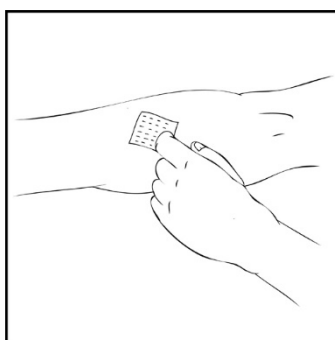
Zdravilo ReFacto AF se daje v obliki intravenske (i.v.) infuzije, potem ko se prašek raztopi v vehiklu (0,9 % raztopini natrijevega klorida). Po pripravi in pred uporabo je treba zdravilo ReFacto AF pregledati glede vsebnosti vidnih delcev ali obarvanosti.

Zdravilo ReFacto AF je treba dati z infuzijskim sistemom, ki se nahaja v kompletu, razen če vaš zdravnik ali drug zdravstveni delavec ni priporočil drugače.

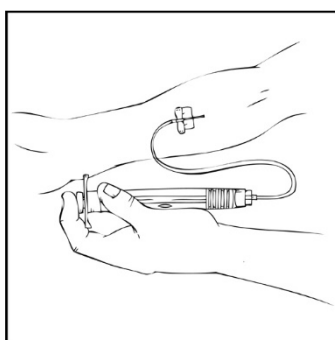
1. Odstranite zaščitno modro zaporko z odprtini in trdno pritrdite priloženi sistem za intravensko infundiranje na napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF.



2. Namestite manšeto in pripravite mesto injiciranja tako, da kožo dobro očistite z alkoholnim zložencem, ki je priložen v kompletu.



3. Odstranite varovalni pokrovček igle in si iglo z metuljčkom na infuzijskem sistemu vstavite v veno, po navodilih, ki ste jih dobili od svojega zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca. Snemite manšeto. Pripravljeno zdravilo ReFacto AF injicirajte intravensko več minut. Vaš zdravnik vam lahko spremeni priporočeno hitrost infundiranja, da se boste med infuzijo bolje počutili. O postopku intravenskega infundiranja se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem. Ne poskušajte si sami dajati infuzije, ne da bi bili o tem ustrezno poučeni.



Pripravljenega zdravila ReFacto AF se ne sme dajati po isti cevki ali ga v istem vsebniku mešati z drugimi zdravili.

4. Po infundiranju zdravila ReFacto AF infuzijski sistem odstranite in ga zavržite. Količina zdravila, ki ostane v infuzijskem sistemu, ne bo vplivala na vaše zdravljenje.

Opomba: Vso neuporabljeno raztopino, prazno napolnjeno injekcijsko brizgo in uporabljene medicinske pripomočke odložite v ustrezno posodo za odlaganje medicinskih odpadkov, saj lahko ti predmeti poškodujejo druge, če jih ne boste zavrgli na pravilen način.



Vsakokrat ko uporabite zdravilo ReFacto AF, je priporočljivo, da si zapišete številko serije z nalepke na napolnjeni injekcijski brizgi zdravila ReFacto AF. Za zapisovanje številke serije lahko uporabite nalepko, ki se nahaja na napolnjeni injekcijski brizgi zdravila ReFacto AF in se lahko odstrani.

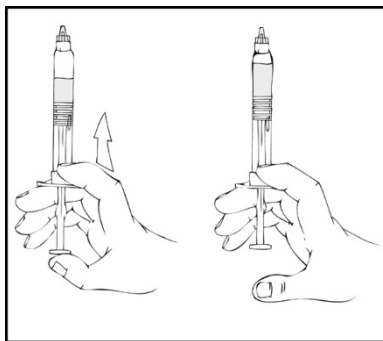
Dodatna navodila:

Priprava zdravila z združevanjem vsebine več napolnjenih injekcijskih brizg zdravila ReFacto AF v 10 cm³ ali večji brizgi z nastavkom Lock (10 cm³ ali večje brizge z nastavkom Luer lock niso priložene)

Spodnja navodila se nanašajo na uporabo več kompletov napolnjenih injekcijskih brizg zdravila ReFacto AF z 10 cm³ ali večjo brizgo z nastavkom Luer lock.

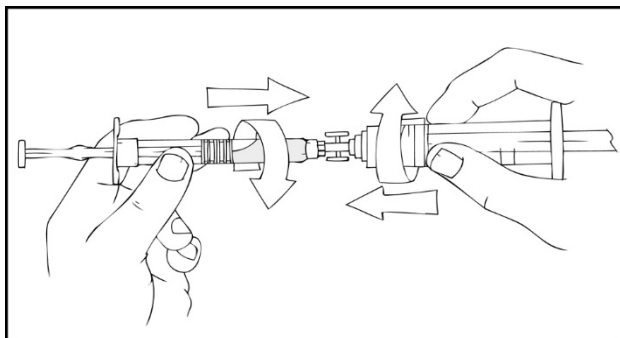
1. Vse napolnjene injekcijske brizge zdravila ReFacto AF pripravite za uporabo po zgornjih navodilih za pripravo zdravila za uporabo (glejte naslova »Priprava zdravila za dajanje« in »Dajanje zdravila (Intravensko infundiranje)«).

Držite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF v pokončnem položaju in bat počasi potiskajte noter, dokler se iz razdelka, v katerem se nahaja zdravilo, ne odstrani večina zraka, vendar ne ves zrak.

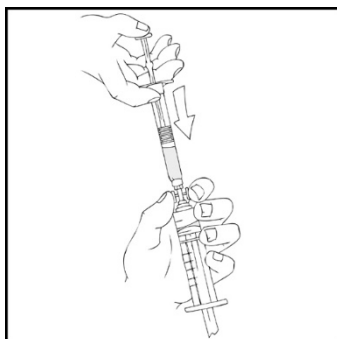


2. Vzemite nastavek za brizge »Luer-na-Luer« iz ovojnine (spojniki za brizge »Luer-na-Luer« niso priloženi).

3. Privijte sterilno 10 cm³ ali večjo brizgo z nastavkom Luer lock na eno odprtino (vhod) na spojniku za brizge, napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF pa na drugi prosti vhod na nasprotni strani.



4. V položaju, ko se napolnjena injekcijska brizga zdravila ReFacto AF nahaja zgoraj, počasi potiskajte bat noter, dokler vsebina ne preide v 10 cm³ ali večjo brizgo z nastavkom Luer lock.



5. Odstranite prazno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila ReFacto AF in ponovite v točkah 3 in 4 opisane postopke pri vseh naslednjih brizgah, ki vsebujejo pripravljeno raztopino.
6. Odstranite nastavek za brizge »Luer-na-Luer« z 10 cm³ ali večje brizge z nastavkom Luer lock in pripojte infuzijski sistem, kot je opisano zgoraj pri navodilih za dajanje napolnjene injekcijske brizge (glejte naslov »Dajanje zdravila (Intravensko infundiranje)«).

Opomba: Vso neuporabljeno raztopino, prazno napolnjeno injekcijsko brizgo in uporabljene medicinske pripomočke odložite v ustrezno posodo za odlaganje medicinskih odpadkov, saj lahko ti predmeti poškodujejo druge, če jih ne boste zavrgli na pravilen način.



Če ste uporabili večji odmerek zdravila ReFacto AF, kot bi smeli

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ReFacto AF

Ne prenehajte uporabljati zdravila ReFacto AF, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske** (anafilaktične) **reakcije**, je treba infundiranje **nemudoma preiniti**. **Nemudoma obvestite zdravnika**, če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijskih reakcij:

- izpuščaj, koprivnica, gnojni mehurčki na koži, srbenje po vsem telesu
- otekanje ustnic in jezika
- oteženo dihanje, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu
- splošno slabo počutje
- omotica in nezavest

Ob hudih simptomih, vključno z oteženim dihanjem in (skoraj) omedlevico, je potrebno takojšnje nujno zdravljenje. Hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije so občasne (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Nastanek zaviralcev

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nastanek zaviralcev pri bolnikih, ki se niso nikoli prej zdravili z zdravili s faktorjem VIII
- glavobol
- kašelj
- bolečina v sklepih
- vročina

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev
- omotica
- pomanjkanje apetita, driska, bruhanje, bolečine v želodcu, občutek siljenja na bruhanje
- koprivnica, izpuščaj, srbenje
- bolečina v mišicah
- mrzlica, reakcija na mestu katetra
- nekatere preiskave krvi lahko pokažejo zvišanje ravni protiteles proti faktorju VIII

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nastanek zaviralcev pri bolnikih, ki so se že prej zdravili z zdravili s faktorjem VIII (manj kot 1 od 100 bolnikov)
- huda alergijska reakcija
- otrplost, zaspanost, spremenjeno okušanje
- bolečina v prsnem košu, pospešen srčni utrip, razbijanje srca (palpitacije)

- nizek krvni tlak, bolečina in pordelost ven, ki sta povezani s krvnim strdkom, vročinski oblivi
- kratka sapa
- čezmerno znojenje
- šibkost, reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino
- rahlo zvišanje encimov srčne mišice
- zvišani jetrni encimi, zvišan bilirubin

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ReFacto AF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte, da ne pride do poškodbe napolnjene injekcijske brizge.

Za lažje ravnanje z zdravilom smete zdravilo vzeti iz hladilnika za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 3 mesecev, pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po koncu tega obdobja hranjenja pri sobni temperaturi zdravila ne smete spraviti nazaj v hladilnik, ampak ga morate porabiti ali zavreči. Na škatli zabeležite datum, ko ste zdravilo ReFacto AF vzeli iz hladilnika in shranili pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljen raztopino porabite v 3 urah po pripravi oziroma po odstranitvi sive zaporke.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali da vsebuje vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ReFacto AF

- Učinkovina je moroktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII). Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila ReFacto AF vsebuje nominalno 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. moroktokoga alfa.
Za pripravo raztopine moroktokoga alfa je v injekcijski brizgi tudi vehikel [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje].
- Druge sestavine zdravila so saharoza, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, polisorbitat 80 in natrijev klorid (glejte poglavje 2, "Zdravilo ReFacto AF vsebuje natrij").

- Po pripravi s priloženim vehiklom [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida] pripravljena raztopina za injiciranje vsebuje 62,5, 125, 250, 500 oziroma 750 i.e. moroktokoga alfa na ml (odvisno od jakosti moroktokoga alfa, t.j. 250, 500, 1000, 2000 oziroma 3000 i.e.).

Izgled zdravila ReFacto AF in vsebina pakiranja

Zdravilo ReFacto AF je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje zdravilo ReFacto AF v obliki praška v zgornjem razdelku in vehikel [9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje] v spodnjem razdelku.

Pakiranje vsebuje:

- eno napolnjeno injekcijsko brizgo z 250, 500, 1000, 2000 ali 3000 i.e. moroktokoga alfa v obliki praška, ter vehikel, 4 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje za pripravo
- en bat
- eno zaščitno modro sterilno zaporko z odprtinami
- en sterilen infuzijski sistem
- dva alkoholna zloženca
- en obliž
- eno gazo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentijas par zālēm
<https://www.ema.europa.eu>.