

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1 000 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2 000 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 1 000 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 2 000 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 3 000 IE* moroctocog alfa**.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 750 IE moroctocog alfa.

* Styrkan (Internationella Enheter) har bestämts med kromogen substratmetod enligt den Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten av ReFacto AF är 7 600–13 800 IE/mg protein.

** Human koagulationsfaktor VIII producerad genom rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO). Moroctocog alfa är ett glykoprotein med 1 438 aminosyror, med en sekvens

som är jämförbar med den form av faktor VIII som består av 90 + 80 kDa (dvs. B-domänen borttagen) och liknande posttranslationella modifieringar som för den plasmaframställda molekyl.

Tillverkningsprocessen för ReFacto modifierades för att eliminera eventuellt exogent protein av humant eller animaliskt ursprung under cellodling, rening eller slutlig formulering och samtidigt ändrades namnet till ReFacto AF.

Hjälpämne med känd effekt

Efter beredning: 1,27 mmol (29 mg) natrium per injektionsflaska eller förfylld spruta.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE och 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vit till gräddvit kaka/pulver

Klar, färglös lösning

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Vit till gräddvit kaka/pulver i den övre kammaren i den förfyllda sprutan

Klar, färglös lösning i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

ReFacto AF kan användas av vuxna och barn i alla åldrar, inklusive nyfödda.

ReFacto AF innehåller inte von Willebrand-faktorn och bör därför inte användas av patienter med von Willebrands sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under övervakning av en specialtläkare med erfarenhet av behandling av hemofili A.

Övervakning av behandlingen

Under behandlingsperioden rekommenderas lämplig bestämning av faktor VIII-nivån vara vägledande för den dos som skall administreras och frekvensen av upprepade infusioner. Patienternas svar kan variera individuellt på faktor VIII och uppnå olika nivåer av återhämtning och uppvisa olika halveringstider. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos under- eller överviktiga patienter. I synnerhet vid stora kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsterapi med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) nödvändig.

Vid övervakning av patientens nivåer av faktor VIII-aktivitet under behandling med ReFacto AF rekommenderas att den kromogena analysen används. Om ett tromboplastintidbaserat (aPTT) ettstegs-koagulationstest används för *in vitro*-bestämning av faktor VIII-aktiviteten i patientens blodprover kan faktor VIII-aktiviteten i plasma avsevärt påverkas av både vilken typ av aPTT-reagens samt vilken

referens som används i analysen. Betydande skillnader kan även förekomma mellan analysresultat vid en aPTT-baserad ettstegs-koagulationsanalys och den kromogena analysen. Vanligtvis är resultaten från ettstegs-koagulationstestet 20–50 % lägre än resultaten från den kromogena substratmetoden. Laboratoriestandarden för ReFacto AF kan användas för att korrigera denna skillnad (se avsnitt 5.2). Detta är av särskild betydelse när man byter laboratorium och/eller reagens.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på faktor VIII-bristens allvarlighetsgrad, på blödningens plats och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd. De doser som administreras bör titreras till patientens kliniska svar. I närvaro av en inhibitor kan högre doser eller lämplig specifik behandling krävas.

Antalet enheter av faktor VIII som ska ges uttrycks i Internationella Enheter (IE) som relaterar till gällande WHO-standard för faktor VIII-produkter. Aktiviteten för faktor VIII i plasma uttrycks antingen i procent (relaterat till normal human plasma) eller i IE (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En IE av faktor VIII-aktivitet är likvärdig med mängden av faktor VIII i en ml plasma från en frisk människa.

En annan moroctocog alfa-produkt som godkänts för användning utanför Europa har tilldelats en annan styrka som kalibrerats efter WHO:s internationella standard med hjälp av ett ettstegs-koagulationstest; denna produkt har handelsnamnet XYNTHA. På grund av skillnaderna i metoder som används för att bestämma styrka för XYNTHA och ReFacto AF, är 1 IE av produkten XYNTHA (kalibrerad med ettstegs-testet) ungefär ekvivalent med 1,38 IE av produkten ReFacto AF (kalibrerad med kromogena substratmetoden). Om en patient som normalt behandlas med XYNTHA får ReFacto AF förskrivna, bör behandlande läkare överväga justering av dosrekommendationer baserad på faktor VIII återhämtningssvården.

Personer med hemofili A bör, baserat på deras aktuella regim, tillrådas att ta med tillräckligt med faktor VIII-produkt för förväntad behandling under resor. Patienten ska tillrådas att diskutera med vårdpersonal före en resa.

Behandling vid behov

Beräkning av den erforderliga dosen av faktor VIII baserar sig på empiriskt erhållna resultat om att 1 IE av faktor VIII per kg kroppsvikt höjer plasmans faktor VIII-aktivitet med 2 IE/dl. Den erforderliga dosen bestäms med hjälp av följande formel:

Erforderlig dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (% eller IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl), där 0,5 IE/kg per IE/dl motsvarar den ökning som vanligtvis sker efter infusion av faktor VIII.

Mängden som skall administreras och frekvensen av administrationen ska alltid justeras efter klinisk effekt i varje enskilt fall.

Vid följande blödningar ska faktor VIII-aktiviteten inte falla under givna plasmanivåer (% av normal eller IE/dl) för motsvarande period. Följande tabell kan användas som riktlinje för dosering vid blödningar eller vid kirurgi:

Grad av blödning/ typ av kirurgiskt ingrepp	Nödvändig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20–40	Upprepa var 12:e till 24:e timme. Minst 1 dygn tills blödningen, med smärtindikation, är under kontroll eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme i 3–4 dagar eller längre tills smärta och akut funktionsnedsättning försvunnit.
Livshotande blödningar	60–100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet övervunnits.
Kirurgi		
Mindre ingrepp, inklusive tandutdragning	30–60	Var 24:e timme, minst 1 dygn, tills läkning har uppnåtts.
Större ingrepp	80–100 (pre- och postoperativa)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat sårhäkning uppnåtts, därefter behandling i minst ytterligare 7 dagar för att bibehålla en faktor VIII-nivå på 30 % till 60 % (IE/dl).

Profylax

Som långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili A, är den vanliga dosen 20 till 40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt med 2 till 3 dagars intervall. I några fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doser krävas.

Pediatrik population

När yngre barn (under 6 år) behandlas med ReFacto AF ska behovet av en högre dos än vad som används hos vuxna och äldre barn förutses (se avsnitt 5.2).

Äldre population

I de kliniska studierna ingick inga patienter i åldern 65 år och äldre. I allmänhet bör dosen för äldre patienter fastställas från fall till fall.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Anpassade doser för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats i kliniska studier.

Administreringsätt

Intravenös användning.

ReFacto AF administreras genom intravenös infusion under flera minuter efter beredning av det frystorkade pulvret i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid vätska till injektionsvätska, lösning (ingår i

förpackningen). Administreringshastigheten bör bestämmas utifrån patientens välmående.

För personer som inte är sjukvårdsutbildade och som administrerar produkten rekommenderas lämplig utbildning.

Anvisningar om beredning före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Patienten kan fästa en av de avtagbara etiketter som sitter på injektionsflaskan eller på den förfyllda sprutan i sin dagbok för dokumentation av tillverkningsnumret eller rapportering av eventuella biverkningar.

Överkänslighet

Allergiska reaktioner såsom överkänslighetsreaktioner har observerats med Refacto AF. Läkemedlet innehåller spår av hamsterproteiner. Om symptom på överkänslighet uppstår ska patienterna rådås att sätta ut läkemedlet omedelbart och kontakta läkare. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, trånghets känsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av chock ska standardriktlinjer för chockterapi följas.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår hela livet, även om detta är mindre vanligt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Rapporter om utebliven effekt

Utebliven effekt har rapporterats, huvudsakligen hos patienter med profylaktisk behandling, i kliniska prövningar och efter godkännandet av ReFacto. Utebliven effekt har beskrivits i rapporterna som

blödning i redan berörda leder, blödning i nya leder eller en subjektiv känsla av nya blödningar hos patienten. Vid förskrivning av ReFacto AF är det viktigt att varje patients dos titreras individuellt och övervakas så att ett adekvat terapeutiskt svar säkerställs (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en centralvenös kateter (CVK) krävs bör risken för CVK-relaterade komplikationer, inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället, beaktas (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Efter beredning innehåller detta läkemedel 1,27 mmol (29 mg) natrium per injektionsflaska eller förfylld spruta, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna). Beroende på patientens kroppsvikt och dosering av ReFacto AF kan patienten få flera injektionsflaskor eller förfyllda sprutor. Detta bör beaktas om patienten har ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner har rapporterats mellan rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter och andra läkemedelsprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII, och därför finns inga tillgängliga data om fertilitet. På grund av den sällsynta förekomsten av hemofili A hos kvinnor, finns ingen tillgänglig erfarenhet gällande användandet av faktor VIII under graviditet och amning. Därför bör faktor VIII användas under graviditet och amning endast om det är klart indicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ReFacto AF har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, en brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, rodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, trångghetskänsla i bröstet, pirningar, kräkning, väsande andning) har observerats med oregelbundna mellanrum för ReFacto och kan i vissa fall progrediera till allvarlig anafylaxi inklusive chock (se avsnitt 4.4).

Spår av hamsterprotein kan förekomma i ReFacto AF. I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein observerats, men detta gav inga kliniska följder. I en studie av ReFacto hade 20 av 113 (18 %) tidigare behandlade patienter (PTP) en ökad titer av anti-CHO-antikroppar, men utan uppenbar klinisk effekt.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive ReFacto AF. Om sådana inhibitorer utvecklas kan detta leda till ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (SOC och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). I tabellen redovisas biverkningar som rapporterats i de kliniska prövningarna av ReFacto och ReFacto AF. Frekvenserna baseras på alla biverkningar som har ett orsakssamband med behandlingen i sammanslagna kliniska prövningar med 765 försökspersoner.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar (PUP)*		Inhiberande FVIII-antikroppar (PTP)*
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Perifer neuropati, somnolens, dysgeusi
Hjärtat			Angina pectoris, takykardi, hjärtklappning
Blodkärl		Blödning, hematom	Hypotoni, tromboflebit, blodvallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Dyspné
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, buksmärtor, illamående	
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, utslag, klåda	Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Frossa, reaktion vid kateterstället	Asteni, reaktion vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
Undersökningar		Positivt antikroppstest, positivt test av antikroppar mot faktor VIII	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkreatinfosfokinas

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

Pediatrik population

Ett fall av cysta hos en 11-årig patient och ett fall beskrivet som förvirring hos en 13-årig patient har rapporterats som eventuellt relaterade till ReFacto AF-behandling.

ReFacto AFs säkerhet utvärderades i studier som omfattade både tidigare behandlade vuxna och tidigare behandlade barn och ungdomar (n=18, 12-16 år i en studie och n=49, 7-16 år i en stödjande studie), med en trend mot högre frekvens av biverkningar hos barn 7-16 år jämfört med vuxna. Ytterligare erfarenheter beträffande säkerheten hos barn har tillkommit genom studier som omfattade både tidigare behandlade patienter (n=18, <6 år och n=19, 6 till <12 år) och tidigare obehandlade patienter (n=23, <6 år) och som stödjer en liknande säkerhetsprofil som hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga symptom på överdosering har rapporterats med rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02.

ReFacto AF innehåller rekombinant koagulationsfaktor VIII (moroctocog alfa) vars B-domän tagits bort. Produkten är ett glykoprotein med en molekylvikt på ungefär 170 000 Da, bestående av 1 438 aminosyror. ReFacto AF har funktionella egenskaper jämförbara med endogen faktor VIII. Faktor VIII-aktiviteten är kraftigt minskad hos patienter med hemofili A och substitutionsbehandling är därför nödvändig.

Vid infusion till en hemofilipatient binds faktor VIII till von Willebrands faktor som finns i patientens cirkulation.

Aktiverad faktor VIII fungerar som en cofaktor till aktiverad faktor IX och accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar slutligen fibrinogen till fibrin varvid koagel bildas. Hemofili A är en ärftlig könsbunden störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C som leder till rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ antingen spontant eller som ett resultat av en skada eller kirurgiskt trauma. Med ersättningsterapi ökar plasmanivåerna av faktor VIII och möjliggör genom detta en tillfällig korrektion av faktorbristen och blödningstendenserna.

Klinisk effekt

Data i nedanstående tabell avser PUP- och PTP-data från studier med ReFacto AF till patienter <12 år.

Förbrukning och effektresultat i den pediatrika populationen

	PTP <6 år	PTP 6 till <12 år	PUP <6 år
Dos efter vikt (IE/kg) per profylaktisk infusion ^a median (min, max)	N=14 36 IE/kg (28, 51)	N=13 32 IE/kg (21, 49)	N=22 46 IE/kg (17, 161)
Total ABR alla deltagare ^b median (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Total ABR för deltagare som uppgav användning av vid-behovs-regim vid baslinjen ^c median (min, max)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Total ABR för deltagare som uppgav användning av profylaktisk regim vid baslinjen ^c median (min, max)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dos efter vikt (IE/kg) per blödningsepisod för behandling av blödningar median (min, max)	N=13 35 IE/kg (28, 86)	N=14 33 IE/kg (17, 229)	N=21 55 IE/kg (11, 221)
% blödningar som framgångsrikt behandlats med ≤2 infusioner	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Dos och frekvens för ReFacto AF under studien bestämdes av prövaren i enlighet med lokala riktlinjer för standardbehandling.

^b Deltagarna i PUP-studien behövde inte följa någon regelbunden och kontinuerlig profylaktisk behandling, men de flesta deltagarna tog trots det profylaktiska infusioner regelbundet, med undantag av en deltagare (som endast tog vid-behovs-behandling). Flera deltagare började med infusion en gång dagligen men övergick till profylaktisk behandling under studiens gång. Några tog endast sporadiska profylaktiska infusioner.

^c Deltagarna i PTP-studien rapporterade vilken modalitet av FVIII-behandling (profylax eller vid behov) de använde vid baslinjen och behövde inte behålla denna modalitet för att kunna delta i studien. Dos och frekvens för ReFacto AF under studien bestämdes av prövaren i enlighet med lokala riktlinjer för standardbehandling.

Förkortning: ABR = "annualised bleeding rate"

Observera att "annualised bleeding rate" (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och olika kliniska studier.

Immuntoleransinduktion

Data om immuntoleransinduktion (ITI) har samlats in från patienter med hemofili A som har utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Som en del av den pivotala studien med ReFacto hos PUP granskades data om ITI från 25 patienter (15 med höga titrar, 10 med låga titrar). Av dessa 25 patienter hade 20 en minskning av inhibitortitrar till < 0,6 BU/ml, varav 11 av 15 inledningsvis hade höga titrar (≥ 5 BU/ml) och 9 av 10 låga titrar. Av de 6 patienter som utvecklade låg inhibitortiter men som inte fick ITI hade 5 liknande titerminskningar. Inga långsiktiga resultat finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I nedanstående tabell presenteras farmakokinetiska egenskaper hos ReFacto, härledda från en crossover-studie av ReFacto och ett plasmaframställt FVIII-koncentrat med användning av den kromogena substratmetoden (se avsnitt 4.2), hos 18 tidigare behandlade patienter.

Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar för ReFacto hos tidigare behandlade patienter med hemofili A			
PK-parameter	Medelvärde	SD	Median
AUC _t (IE·timme/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (timme)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/timme·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (timme)	20,2	7,4	18,0
Utbyte (IE/dl-ökning av FVIII:C per IE/kg adm. FVIII)	2,4	0,38	2,5

Förkortningar: AUC_t = området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll till den sista mätbara koncentrationen, t_{1/2} = halveringstid, CL = clearance, FVIII:C = FVIII-aktivitet, MRT = medelresidenstiden

En studie som mätte styrkan hos ReFacto AF och ReFacto samt FVIII-aktiviteten i plasma hos patienter med den kromogena substratmetoden, visade att ReFacto AF var bioekvivalent med ReFacto. Förhållandena för geometriska minstakvadratmedelvärden för ReFacto AF jämfört med ReFacto var 100,6 %, 99,5 % och 98,1 % för utbyte, AUC_t respektive AUC_∞ (området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll till oändlig tid). Motsvarande 90 % konfidensintervall för förhållandena för ReFacto AF jämfört med ReFactos geometriska medelvärden låg inom bioekvivalensfönstret 80 % till 125 %, vilket visade bioekvivalens för ReFacto AF jämfört med ReFacto.

I en crossover farmakokinetisk studie fastställdes de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF vid baseline och följdes upp hos 25 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) efter upprepad administrering av ReFacto AF i sex månader. Förhållandena för geometriska minstakvadratmedelvärden för farmakokinetik för månad 6 till baseline var 107 %, 100 % och 104 % för utbyte, AUC_t respektive AUC_∞. Motsvarande 90 % konfidensintervall för förhållandena för månad 6 till baseline för ovanstående farmakokinetiska parametrar låg inom ekvivalensfönstret 80 % till 125 %. Detta tyder på att det inte finns några tidsberoende förändringar i de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF.

Samma studie, som mätte läkemedelsstyrkan för ReFacto AF och en fullängds rekombinant faktor VIII (FLrFVIII)-komparator samt FVIII-aktiviteten i patientplasmaprover med hjälp av samma ettstegs-koagulationstest vid ett centrallaboratorium, visade att ReFacto AF var farmakokinetiskt ekvivalent med FLrFVIII hos 30 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) med användning av standardmetoder för bioekvivalens.

Hos PUP utvärderades de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto med hjälp av den kromogena substratmetoden. Dessa patienter (n=59; medianålder 10 ± 8,3 månader) hade ett genomsnittligt utbyte vid vecka 0 på 1,5 ± 0,6 IE/dl per IE/kg (intervall 0,2 till 2,8 IE/dl per IE/kg) vilket var lägre än det som erhöles hos PTP som behandlades med ReFacto vecka 0 med ett genomsnittligt utbyte på 2,4 ± 0,4 IE/dl per IE/kg (intervall 1,1 till 3,8 IE/dl per IE/kg). Hos PUP var genomsnittligt utbyte stabilt över tid (5 besök under en 2-årsperiod) och varierade från 1,5 till 1,8 IE/dl per IE/kg. Farmakokinetisk populationsmodellering med hjälp av data från 44 PUP gav en genomsnittlig uppskattad halveringstid på 8,0 ± 2,2 timmar.

I en studie med ReFacto AF på 19 PUP var utbytet i början av studien hos 17 barn i åldern 28 dagar till under 2 år 1,32 ± 0,65 IE/dl per IE/kg och hos 2 barn i åldern 2 till <6 år var det 1,7 och 1,8 IE/dl per IE/kg. Förutom i fall där inhibitorer upptäcktes var det genomsnittliga utbytet stabilt över tid (6 besök under en 2-årsperiod) och individuella värden varierade från 0 (i närvaro av inhibitor) till 2,7 IE/dl per IE/kg.

De farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF som observerade i en studie med 37 pediatrika PTP efter en dos med 50 IE/kg redovisas i tabellen nedan.

Medelvärde \pm SD för farmakokinetiska parametrar för FVIII efter en engångsdos om 50 IE/kg till pediatrika PTP		
PK-parameter	Antal försökspersoner	Medelvärde ^a \pm SD
Utbyte, IE/dl per IE/kg		
Ålder <6 år	17	1,7 \pm 0,4
Ålder 6 till <12 år	19	2,1 \pm 0,8
C_{max} , IE/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IE·tim/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, timme ^b	14	9,1 \pm 1,9
CL, ml/timme/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometriskt medelvärde (geometriskt CV%) för samtliga, förutom aritmetiskt medelvärde \pm SD för inkrementellt utbyte och $t_{1/2}$.

^b Endast patienter i åldern 6 till <12 år.

Förkortningar: C_{max} , högsta observerade plasmakoncentration; CV, variationskoefficient; AUC_{inf} , området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll extrapolerat till oändlighet; $t_{1/2}$, terminal halveringstid; CL, clearance; V_{ss} , steady-state för distributionsvolym.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Det har inte genomförts några undersökningar av karcinogenitet eller reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Kalciumkloriddihydrat

L-histidin

Polysorbat 80

Natriumklorid

Vätska till injektionsvätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inklusive andra infusionslösningar.

Endast det medföljande infusionssetet ska användas, eftersom behandlingssvikt kan inträffa som en konsekvens av adsorption av human koagulationsfaktor VIII till ytorna på insidan av vissa infusionstillbehör.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Produkten kan tas ur kylskåp och förvaras under en sammanhängande period av maximalt tre månader i rumstemperatur (högst 25 °C). I slutet av förvaringstiden i rumstemperatur får produkten inte ställas tillbaka i kylskåp utan ska användas eller kasseras.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 3 timmar vid temperaturer upp till 25 °C.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Produkten innehåller inga konserveringsmedel och den beredda produkten bör användas omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Produkten innehåller inga konserveringsmedel och den beredda produkten bör användas omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning eller avlägsnande av det grå gummiskyddet. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara produkten i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

250 IE, 500 IE, 1 000 IE eller 2 000 IE pulver i en 10 ml injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (butyl) och kapsyl (aluminium) och 4 ml lösning i en förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (butyl), spetskydd (butyl) och en steril flask-adapterenhet för beredning, ett sterilt infusionsset, alkoholkompresser, ett plåster och en kompress.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE eller 3 000 IE frystorkat pulver i den övre kammaren och 4 ml lösning i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan (typ 1-glas) med kolv och förslutning av butylgummi, en kolvstång för montering, en ventilerad steril kork av polypropen, ett sterilt infusionsset, alkoholkompresser, ett plåster och en kompress.

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaskan med frystorkat pulver måste beredas med den tillhandahållna lösningen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] från den förfyllda sprutan med hjälp av den sterila flask-adapterenheten. Flaskan ska roteras försiktigt tills allt pulver är upplöst. Se bipacksedeln, avsnitt 3, för ytterligare information om beredning och administrering.

Efter beredningen dras lösningen tillbaka i sprutan. Lösningen skall vara klar eller lätt opalskimrande och färglös. Lösningen ska kasseras om synliga partiklar eller missfärgning observeras.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Det frystorkade pulvret i den övre kammaren i den förfyllda sprutan måste beredas med lösningen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan. Den förfyllda sprutan ska roteras försiktigt tills allt pulver är upplöst. Se bipacksedeln avsnitt 3 för ytterligare information om beredning och administrering.

Efter beredning är lösningen klar eller lätt opalskimrande och färglös. Lösningen ska kasseras om synliga partiklar eller missfärgning observeras.

Efter beredning innehåller produkten polysorbat 80, som är känt för att öka extraktionshastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) från polyvinylklorid (PVC). Detta ska tas hänsyn till under beredning och administrering av produkten, inklusive förvaringstid i PVC-behållare efter beredning. Det är viktigt att rekommendationerna i [avsnitt 6.3](#) följs noga.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 april 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 15 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

REFACTO AF YTTRE FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska: 250 IE moroctocog alfa (cirka 62,5 IE/ml efter beredning).

En injektionsflaska: 500 IE moroctocog alfa (cirka 125 IE/ml efter beredning).

En injektionsflaska: 1000 IE moroctocog alfa (cirka 250 IE/ml efter beredning).

En injektionsflaska: 2000 IE moroctocog alfa (cirka 500 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, kalciumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80, natriumklorid
Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 250 IE moroctocog alfa
1 injektionsflaska med 500 IE moroctocog alfa
1 injektionsflaska med 1000 IE moroctocog alfa
1 injektionsflaska med 2000 IE moroctocog alfa

1 förfylld spruta med 4 ml lösning
1 adapter till flaska
1 sterilt infusionsset
2 spritkompresser
1 plåster
1 kompress

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenöst bruk, efter beredning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inte efter utgångsdatum.

Används omedelbart eller inom tre timmar efter beredningen.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid 2 °C–8 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

ReFacto AF kan förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) i en enda period upp till tre månader i sträck. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte kylförvaras på nytt.

Uttagen ur kylskåp den:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuell kvarstående lösning.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/103/001

EU/1/99/103/002

EU/1/99/103/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
REFACTO AF INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ReFacto AF 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)
Intravenöst bruk

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
REFACTO AF FÖRFYLLEDA SPRUTANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till ReFacto AF

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Intravenös användning, efter beredning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 4 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) vätska till injektionsvätska.

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

ReFacto AF 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

ReFacto AF 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

ReFacto AF 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta: 250 IE moroctocog alfa (cirka 62,5 IE/ml efter beredning).

En förfylld spruta: 500 IE moroctocog alfa (cirka 125 IE/ml efter beredning).

En förfylld spruta: 1000 IE moroctocog alfa (cirka 250 IE/ml efter beredning).

En förfylld spruta: 2000 IE moroctocog alfa (cirka 500 IE/ml efter beredning).

En förfylld spruta: 3000 IE moroctocog alfa (cirka 750 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, kalciumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80, natriumklorid
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta FuseNGo

1 förfylld spruta (250 IE pulver i den övre kammaren och 4 ml vätska i den nedre kammaren)

1 förfylld spruta (500 IE pulver i den övre kammaren och 4 ml vätska i den nedre kammaren)

1 förfylld spruta (1000 IE pulver i den övre kammaren och 4 ml vätska i den nedre kammaren)

1 förfylld spruta (2000 IE pulver i den övre kammaren och 4 ml vätska i den nedre kammaren)

1 förfylld spruta (3000 IE pulver i den övre kammaren och 4 ml vätska i den nedre kammaren)

1 kolvstång
1 sterilt infusionsset
2 spritkompresser
1 plåster
1 kompress
1 ventilerad steril kork

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenöst bruk. Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Används omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning eller avlägsnande av det grå gummiskyddet på sprutan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

ReFacto AF kan förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) i en enda period upp till tre månader i sträck. Efter förvaring i rumstemperatur får produkten inte kylförvaras på nytt.

Uttagen ur kylskåp den:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

moroctocog alfa
(rekombinant human koagulationsfaktor VIII)
Intravenöst bruk

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE moroctocog alfa IV för engångsbruk

500 IE moroctocog alfa IV för engångsbruk

1000 IE moroctocog alfa IV för engångsbruk

2000 IE moroctocog alfa IV för engångsbruk

3000 IE moroctocog alfa IV för engångsbruk

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

moroctocog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ReFacto AF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ReFacto AF
3. Hur du använder ReFacto AF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ReFacto AF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ReFacto AF är och vad det används för

ReFacto AF innehåller det aktiva innehållsämnet moroctocog alfa, human koagulationsfaktor VIII. Faktor VIII är nödvändig för att ditt blod ska koagulera och stoppa blödningar. Hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) saknas eller fungerar inte faktor VIII ordentligt.

ReFacto AF används för att behandla och förebygga blödningar (profylax) hos vuxna och barn i alla åldrar (även nyfödda) med hemofili A.

2. Vad du behöver veta innan du använder ReFacto AF

Använd inte ReFacto AF

- om du är allergisk mot moroctocog alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot proteiner från hamster.

Har du några frågor, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder ReFacto AF

- om du får allergiska reaktioner. Tecken på allergiska reaktioner är bland annat svårigheter att andas, andfåddhet, svullnad, nässelfeber, klåda, trånghet i bröstet, väsande andning och lågt blodtryck. Anafylaxi är en allvarlig allergisk reaktion som kan göra det svårt att svälja och/eller andas, göra dig röd eller svullen i ansiktet och/eller på händerna. Om du får något av dessa tecken ska du omedelbart avbryta infusionen och kontakta läkare eller omedelbart uppsöka akutmottagning. Vid allvarliga allergiska reaktioner måste en alternativ behandling övervägas.

- utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med ReFacto AF ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- om din blödning inte stannar som förväntat ska du kontakta läkare eller omedelbart uppsöka akutmottagning.

Andra läkemedel och ReFacto AF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

ReFacto AF har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

ReFacto AF innehåller natrium

Efter beredning innehåller ReFacto AF 1,27 mmol (eller 29 mg) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Beroende på din kroppsvikt och din dos ReFacto AF kan du få flera injektionsflaskor. Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder ReFacto AF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling med ReFacto AF ska initieras av läkare med erfarenhet av att vårda patienter med hemofili A. Din läkare bestämmer vilken dos ReFacto AF du ska ha. Dosen och behandlingens längd beror på ditt individuella behov av ersättningsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF ges genom injektion i en ven som pågår i flera minuter. Patienten eller dess vårdare kan ge injektionerna med ReFacto AF under förutsättning att de fått lämplig träning i detta.

Din läkare kan ändra dosen av ReFacto AF under behandlingens gång.

Rådgör med vårdpersonal innan du gör en resa. Du ska ta med dig tillräckligt mycket faktor VIII-produkt för förväntad behandling när du reser.

Varje gång du använder ReFacto AF bör du notera namnet på kartongen och produktens tillverkningsnummer. Du kan använda en av de avtagbara etiketter som sitter på injektionsflaskan för att dokumentera tillverkningsnumret i din dagbok eller för att rapportera eventuella biverkningar.

Beredning och administrering

Nedanstående anvisningar är riktlinjer för beredning och administrering av ReFacto AF. Följ din

läkares anvisningar för beredning och administrering av ReFacto AF.

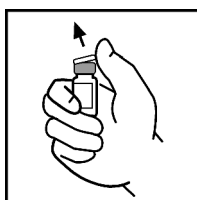
Använd endast den förfyllda sprutan i förpackningen för beredningen. Andra sterila engångssprutor kan användas för administrering.

ReFacto AF ges som intravenös infusion efter beredning av det frystorkade pulvret för injektion med den tillhandahållna sprutan med lösningsmedel [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning]. ReFacto AF får inte blandas med andra infusionsvätskor.

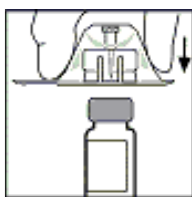
Tvätta alltid händerna innan du utför nedanstående beredning och administrering. Aseptisk teknik (dvs. ren och bakteriefri) ska användas under beredningen.

Beredning:

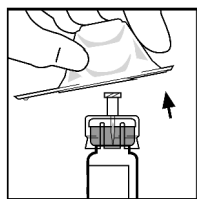
1. Låt injektionsflaskan med ReFacto AF-pulvret och den förfyllda sprutan med lösningsmedel anta rumstemperatur.
2. Ta bort plasthättan från ReFacto AF-flaskan så att den mittersta delen på gummiproppen blir synlig.



3. Rengör proppen med den medföljande spritkompressen eller använd en annan antiseptisk lösning och låt den torka. Låt ej din hand vidröra proppen efter rengöring och låt den inte komma i beröring med någon yta.
4. Ta bort locket från flask-adapterns genomskinliga plastförpackning. Avlägsna inte adaptern ur förpackningen.
5. Ställ flaskan på en plan yta. Håll i adapterförpackningen och placera flaskadaptern över flaskan. Tryck bestämt nedåt på förpackningen tills adaptern snäpper fast på flaskans överdel och adapternålen går igenom flaskans gummipropp.

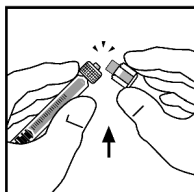


6. Lyft bort förpackningen från adaptern och kasta förpackningen.

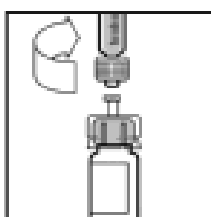


7. Skruva fast kolvstången på sprutan med lösningsmedel genom att föra in stången i sprutproppens öppning och trycka och vrida stången bestämt tills den sitter säkert fast i proppen.

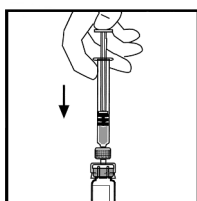
8. Bryt av säkerhets-plasthättan från sprutan med lösningsmedel genom att bryta perforeringen på hättan. Detta görs genom att böja uppåt och nedåt tills perforeringen bryts. Ta inte på insidan av hättan och inte heller på sprutans topp. Hättan kan behöva användas igen (om inte färdigberedd ReFacto AF administreras omedelbart), så sätt den åt sidan genom att placera den på sin topp.



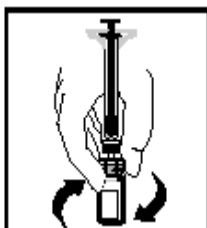
9. Ställ flaskan på en plan yta. Fäst sprutan med lösningsmedel på flaskadaptorn genom att placera sprutans topp i adapterns öppning medan du trycker bestämt och skruvar sprutan medurs tills den sitter ordentligt fast.



10. Tryck långsamt ned kolvstången så att allt lösningsmedel injiceras i ReFacto AF-flaskan.



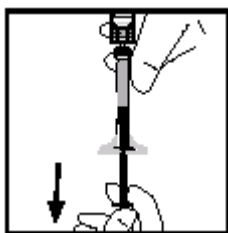
11. Låt sprutan sitta kvar i adaptern och snurra flaskan **försiktigt** tills pulvret har löst upp sig.



12. Den färdiga lösningen ska inspekteras visuellt efter partiklar före administrering. Lösningen ska vara klar till lätt opaliserande och färglös.

Observera: Om du använder mer än en flaska ReFacto AF per infusion, ska varje flaska beredas enligt föregående instruktion. Sprutan med lösningsmedel ska tas bort, flaskadaptorn lämnas på plats, och en enda stor luer lock-spruta kan användas för att dra upp det färdigberedda innehållet från varje flaska.

13. Kontrollera att sprutans kolvstång fortfarande är helt nedtryckt och vänd upp och ned på flaskan. Dra långsamt upp all lösning i sprutan genom flaskadaptern.



14. Ta bort sprutan från flask-adaptern genom att försiktigt dra och skruva sprutan moturs. Släng flaskan med dess monterade adapter.

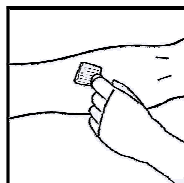
Observera: Om lösningen inte ska användas omedelbart, ska spruthättan försiktigt sättas tillbaka på plats. Ta ej med fingrarna på sprutans topp eller insidan av hättan.

ReFacto AF måste användas inom tre timmar efter beredningen. Den färdiga lösningen kan förvaras i rumstemperatur före administrering.

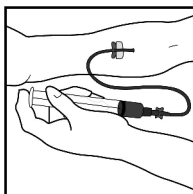
Administrering (Intravenös infusion):

ReFacto AF bör administreras med det infusionsset som finns i satsen och den medföljande förfyllda sprutan med lösningsmedel eller en enda steril engångsplastspruta av luer lock-modell.

1. Fäst sprutan i luer-ändan av infusionssetets slang.
2. Fäst en stasslang och förbered injektionsstället genom att torka av huden väl med en av alkoholkompresserna i satsen.



3. För in infusionssetsslängens nål i venen enligt läkarens anvisningar och ta bort stasslangen. Ta bort luft från infusionssetet genom att dra tillbaka i sprutan. Den upplösta produkten ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra din rekommenderade infusionshastighet så att infusionen blir bekvämare.



All oanvänd lösning, den tomma flaskan, använda nålar och sprutor ska kasseras i en lämplig behållare för medicinskt avfall, eftersom de kan skada andra om de inte kasseras korrekt.

Om du har använt för stor mängd av ReFacto AF

Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att använda ReFacto AF

Sluta inte använda ReFacto AF utan att rådfråga läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om **allvarliga, plötsliga allergiska reaktioner** (anafylaktiska) inträffar **måste infusionen stoppas omedelbart**. Du **måste kontakta läkare omedelbart** om du får något av följande tidiga symtom på allergisk reaktion:

- utslag, nässelfeber, generell klåda
- svullnad av läppar och tunga
- andningssvårigheter, väsande andning, trånghetskänsla i bröstet
- allmän sjukdomskänsla
- yrsel, medvetslöshet

Allvarliga symtom, som andningssvårigheter och (nästan) svimning, kräver omedelbar akutsjukvård. Allvarliga, plötsliga allergiska reaktioner (anafylaktiska) är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Inhibitorutveckling

Bland barn som inte behandlats med faktor VIII-läkemedel tidigare är det mycket vanligt att hämmande antikroppar utvecklas (se avsnitt 2) (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter). För patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) är dock risken mindre vanlig (färre än 1 av 100 användare). Om du eller ditt barn utvecklar antikroppar kan läkemedlen upphöra att fungera som de ska, och du eller ditt barn kan drabbas av ihållande blödningar. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- inhibitorutveckling hos patienter som inte har behandlats med faktor VIII-produkter tidigare
- huvudvärk
- hosta
- ledvärk
- feber.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blödning
- yrsel
- minskad aptit, diarré, kräkningar, magsmärta, illamående
- nässelfeber, utslag, klåda
- muskelsmärta
- frossa, reaktion på kateterstället
- vissa blodprover kan visa på en ökning av antalet antikroppar mot faktor VIII.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- inhibitorutveckling hos patienter som har behandlats med faktor VIII-produkter tidigare (färre än 1 av 100 användare)
- allvarlig allergisk reaktion
- domningar, sömnhet, förändrad smakupplevelse
- bröstsmärta, snabb hjärtfrekvens, hjärtklappning
- lågt blodtryck, smärta och rodnad vid en ven förknippat med en blodpropp, vallningar
- andfåddhet
- kraftig svettning
- svaghet, reaktioner vid injektionsstället inklusive smärta
- lätt ökning av hjärtenzymer
- ökade leverenzymvärden, ökat bilirubin.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ReFacto AF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas (för att inte skada den förfyllda sprutan med lösningsmedel).

Om det behövs, kan läkemedlet tas ur kylskåp och förvaras under en sammanhängande period av maximalt tre månader i rumstemperatur (högst 25 °C). I slutet av förvaringstiden i rumstemperatur får produkten inte ställas tillbaka i kylskåp utan måste användas eller kasseras. Anteckna på ytterkartongen datum när ReFacto AF tas ut från kylskåp och förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd den beredda lösningen inom tre timmar efter beredningen.

Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande och färglös. Använd inte detta läkemedel om du ser att den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är moroctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII). En flaska ReFacto AF innehåller nominellt 250, 500, 1000 eller 2000 IE moroctocog alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, kalciumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 och natriumklorid (se avsnitt 2 ”ReFacto AF innehåller natrium”). Ett lösningsmedel [natriumklorid

- 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning] tillhandahålls för beredning.
- Efter beredning med det tillhandahållna lösningsmedlet [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] innehåller en injektionsflaska 62,5, 125, 250 respektive 500 IE (baserat på styrkan för moroctocog alfa, dvs. 250, 500, 1000 eller 2000 IE) moroctocog alfa per 1 ml beredd injektionsvätska, lösning.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ReFacto AF tillhandahålls som ett pulver för injektion i en injektionsflaska av glas och ett lösningsmedel tillhandahålls i en förfylld spruta.

Förpackningen innehåller:

- en flaska moroctocog alfa 250, 500, 1000 eller 2000 IE pulver
- en förfylld spruta med lösningsmedel, 4 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för beredning, med en kolvstång
- en steril flaskadapteranordning för beredning
- ett sterilt infusionsset
- två alkoholkompresser
- ett plåster
- en kompress

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

moroctocog alfa (rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ReFacto AF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ReFacto AF
3. Hur du använder ReFacto AF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ReFacto AF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ReFacto AF är och vad det används för

ReFacto AF innehåller det aktiva innehållsämnet moroctocog alfa, human koagulationsfaktor VIII. Faktor VIII är nödvändig för att ditt blod ska koagulera och stoppa blödningar. Hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) saknas eller fungerar inte faktor VIII ordentligt.

ReFacto AF används för att behandla och förebygga blödningar (profylax) hos vuxna och barn i alla åldrar (även nyfödda) med hemofili A.

2. Vad du behöver veta innan du använder ReFacto AF

Använd inte ReFacto AF

- om du är allergisk mot moroctocog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot proteiner från hamster.

Har du några frågor, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder ReFacto AF

- om du får allergiska reaktioner. Tecken på allergiska reaktioner är bland annat svårigheter att andas, andfåddhet, svullnad, nässelfeber, klåda, trånghet i bröstet, väsande andning och lågt blodtryck. Anafylaxi är en allvarlig allergisk reaktion som kan göra det svårt att svälja och/eller andas, göra dig röd eller svullen i ansiktet och/eller på händerna. Om du får något av dessa

tecken ska du omedelbart avbryta infusionen och kontakta läkare eller omedelbart uppsöka akutmottagning. Vid allvarliga allergiska reaktioner måste en alternativ behandling övervägas.

- utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med ReFacto AF ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- om din blödning inte stannar som förväntat ska du kontakta läkare eller omedelbart uppsöka akutmottagning.

Andra läkemedel och ReFacto AF

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

ReFacto AF har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

ReFacto AF innehåller natrium

Efter beredning innehåller ReFacto AF 1,27 mmol (eller 29 mg) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per förfylld spruta. Detta motsvarar 1,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Beroende på din kroppsvikt och din dos ReFacto AF kan du få flera injektionsflaskor. Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder ReFacto AF

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling med ReFacto AF ska initieras av läkare med erfarenhet av att vårda patienter med hemofili A. Din läkare bestämmer vilken dos ReFacto AF du ska ha. Dosen och behandlingens längd beror på ditt individuella behov av ersättningsbehandling med faktor VIII. ReFacto AF ges genom injektion i en ven som pågår i flera minuter. Patienten eller dess vårdare kan ge injektionerna med ReFacto AF under förutsättning att de fått lämplig träning i detta.

Din läkare kan ändra dosen av ReFacto AF under behandlingens gång.

Rådgör med vårdpersonal innan du gör en resa. Du ska ta med dig tillräckligt mycket faktor VIII-produkt för förväntad behandling när du reser.

Varje gång du använder ReFacto AF bör du notera namnet på kartongen och produktens tillverkningsnummer. Du kan använda en av de avtagbara etiketter som sitter på den förfyllda sprutan för att dokumentera tillverkningsnumret i din dagbok eller för att rapportera eventuella biverkningar.

Beredning och administrering

Nedanstående anvisningar är riktlinjer för beredning och administrering av ReFacto AF i förfylld spruta. Följ din läkares anvisningar för beredning och administrering av ReFacto AF.

ReFacto AF ges som intravenös infusion efter beredning. Den förfyllda sprutan består av två kamrar: den ena innehåller ReFacto AF frystorkat pulver och den andra innehåller vätskan [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning]. I dessa anvisningar kallas denna enhet för den förfyllda sprutan.

Använd endast den förfyllda sprutan i förpackningen för att bereda lösningen. Andra sterila engångssprutor kan användas för att injicera läkemedlet.

ReFacto AF ska inte blandas med andra infusionslösningar.

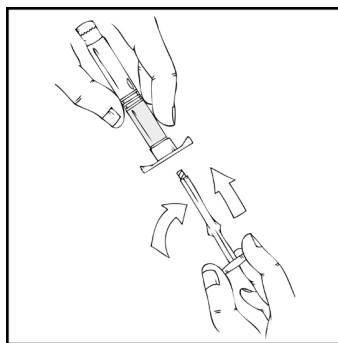
OBS! Om du behöver använda mer än en förfylld spruta med ReFacto AF per infusion ska varje spruta beredas enligt anvisningarna. En separat 10 ml-spruta, eller större, med luerlock (ingår inte i denna förpackning) kan användas för att dra tillbaka det upplösta innehållet i varje spruta (se **Ytterligare anvisningar**).

Förberedelse

1. Tvätta alltid händerna innan du utför följande åtgärder.
2. Aseptisk teknik (dvs. ren och bakteriefri) ska användas under hela beredningen.
3. Alla komponenter som används vid beredning och administrering av produkten ska användas så snart som möjligt efter att de sterila behållarna har öppnats för att minimera onödig exponering för luft.

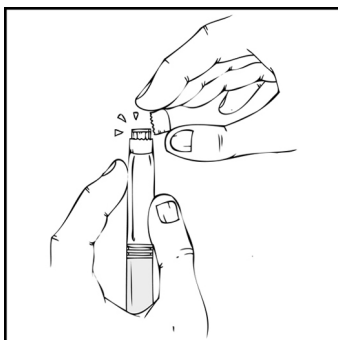
Beredning

1. Låt den förfyllda sprutan anta rumstemperatur.
2. Ta upp innehållet ur förpackningen med ReFacto AF förfylld spruta och placera det på en ren yta. Se till att du har allt du behöver.
3. Fatta tag i kolvstängens som följande bild visar. Skruva in kolvstängens i öppningen på fingerstödet till ReFacto AF förfylld spruta genom att bestämt trycka och vrida i medurs riktning tills motstånd känns (cirka två varv).



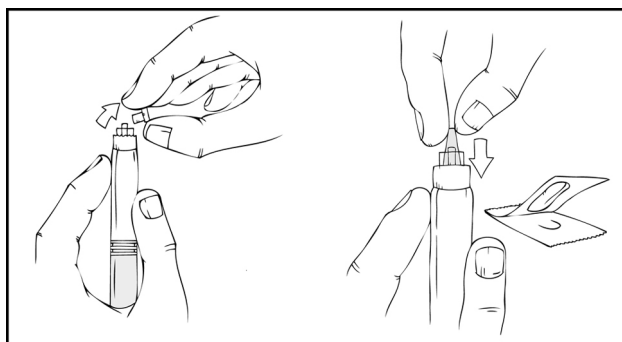
Det är viktigt att ReFacto AF förfylld spruta hålls upprätt under hela beredningen (med det vita pulvret ovanför den klara vätskan) för att förhindra läckage.

4. Håll den förfyllda sprutan upprätt och ta bort den vita förseglingen genom att böja den åt höger och vänster (en lätt vickande rörelse) för att bryta perforeringen på korken så att det grå gummiskyddet på ReFacto AF förfylld spruta blir synligt.



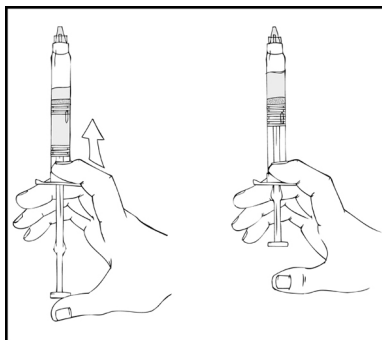
5. Ta ur den blå ventilerande skyddskorken ur dess förpackning.

Fortsätt att hålla ReFacto AF förfylld spruta upprätt, ta bort det grå gummiskyddet och sätt i stället på den blå ventilerande skyddskorken. Denna skyddskork är försedd med små hål som gör att luft kan komma ut och förhindra tryckökning. Undvik att röra vid de öppna ändarna på sprutan och den blå ventilerande skyddskorken.

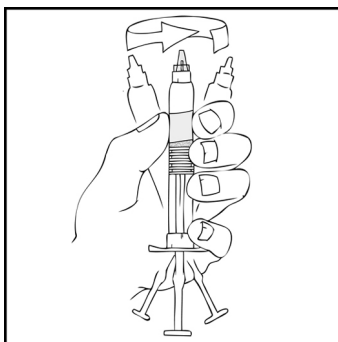


6. **För långsamt och försiktigt** ner kolvstången genom att trycka på den tills de två kolvarna i den förfyllda sprutan möts och all vätska har förts över till den övre kammaren där ReFacto AF-pulvret finns.

Obs! Tryck inte för kraftigt på kolvstången då det kan göra att vätska läcker ut genom spetsen på sprutan.

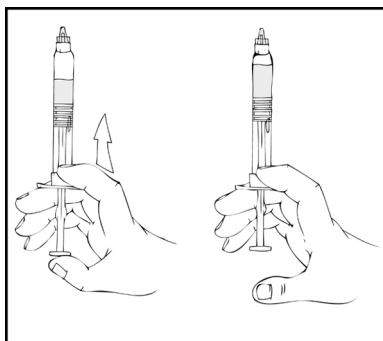


7. Med ReFacto AF förfylld spruta fortfarande upprätt roterar du denna **försiktigt** flera gånger tills pulvret har lösts upp.



Kontrollera att den färdiga lösningen är fri från partiklar och missfärgningar. Lösningen ska vara klar eller lätt opalskimrande och färglös. Kassera den förfyllda sprutan om det finns synliga partiklar eller missfärgningar.

8. Fortsätt att hålla ReFacto AF förfylld spruta upprätt och tryck långsamt in kolvstången tills det mesta, dock inte allt, av luften har avlägsnats från den övre kammaren.



ReFacto AF ska ges inom 3 timmar efter beredningen eller när det grå gummiskyddet har avlägsnats från den förfyllda sprutan.

Om du inte tänker använda ReFacto AF-lösningen omedelbart ska sprutan förvaras stående och vara försedd med den blå ventilerande korken tills du är redo att ge injektionen. Den färdigberedda lösningen får förvaras i rumstemperatur i upp till 3 timmar. Om du inte har använt den inom 3 timmar måste den kastas.

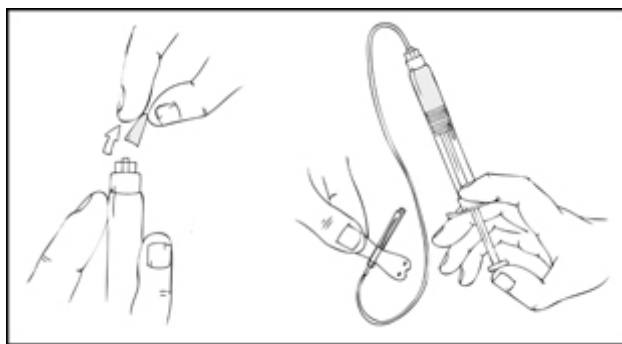
Administrering (intravenös infusion)

Din läkare eller annan sjukvårdspersonal ska instruera dig i hur du ska ge ReFacto AF. När du har lärt dig att själv ge sprutan kan du följa anvisningarna i denna bipacksedel.

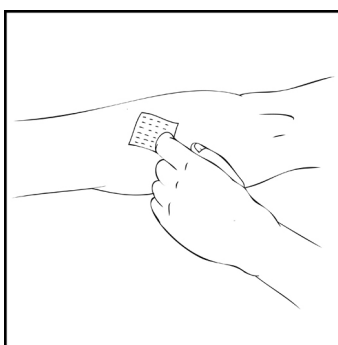
ReFacto AF ges genom intravenös infusion (IV) efter att pulvret har lösts upp i vätskan (0,9 % natriumklorid). Så snart det är upplöst ska ReFacto AF kontrolleras avseende fasta partiklar eller missfärgning innan det administreras.

ReFacto AF ska administreras med det infusionsset som finns i förpackningen om inte din läkare eller annan sjukvårdspersonal säger något annat.

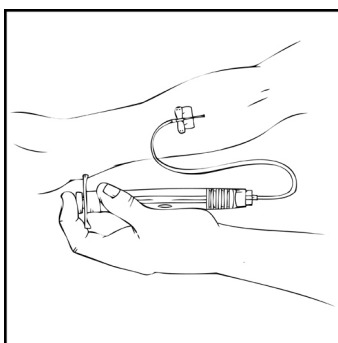
1. Ta bort den blå ventilerande skyddskorken och montera fast det intravenösa infusionssetet på ReFacto AF förfylld spruta.



2. Fäst en stasslang och förbered injektionsstället genom att torka av huden väl med en av alkoholkompresserna i satsen.



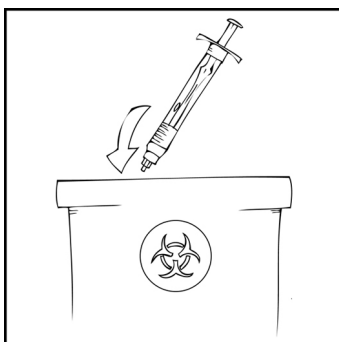
3. Avlägsna nålskyddet och för in infusionssettslangens fjärilsnål i venen enligt läkarens eller annan sjukvårdspersonals anvisningar. Ta bort stasslangen. Den upplösta ReFacto AF-produkten ska injiceras intravenöst under flera minuter. Läkaren kan ändra den rekommenderade infusionshastigheten så att infusionen blir bekvämare. Diskutera infusionsproceduren med din läkare eller annan sjukvårdspersonal. Försök inte att ge dig själv infusionen om du inte har fått ordentlig utbildning.



Färdigberedd ReFacto AF får inte ges genom samma slang eller behållare som andra läkemedel.

4. När du har gett ReFacto AF tar du bort infusionssetet och kastar det. Den mängd läkemedel som finns kvar i infusionssetet påverkar inte din behandling.

Obs! All oanvänd lösning, den tomma förfyllda sprutan och den använda utrustningen ska kasseras i en lämplig behållare för medicinskt avfall, eftersom de kan skada andra om de inte kasseras korrekt.



Vi rekommenderar att du noterar satsnumret (lot) från etiketten på ReFacto AF förfylld spruta varje gång du använder ReFacto AF. Du kan använda den avtagbara etiketten som sitter på ReFacto AF förfyllda spruta för att notera numret.

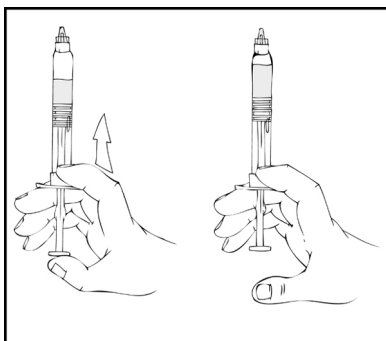
Ytterligare anvisningar

Beredning av flera ReFacto AF i förfylld spruta i en 10 ml-luerlockspruta eller större (10 ml luerlock-spruta eller större medföljer inte i förpackningen)

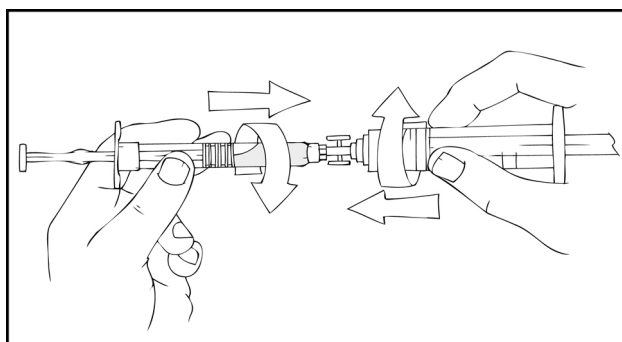
Nedanstående anvisningar gäller vid användning av flera ReFacto AF förfyllda sprutor med en luerlockspruta på 10 ml eller större.

1. Bered alla ReFacto AF förfyllda sprutor enligt anvisningarna ovan (se Beredning och administrering).

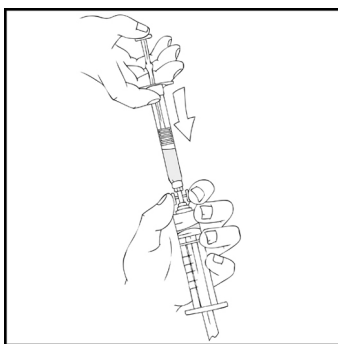
Håll ReFacto AF förfylld spruta i upprätt position, för långsamt in kolvstången tills det mesta av luften, dock inte allt, har avlägsnats från kammaren med läkemedlet.



2. Ta upp luerlock-sprutan ur dess förpackning (luer-till-luer-kopplingar medföljer inte).
3. Koppla en steril 10 ml-luerlockspruta eller större till en öppning (port) på sprutan och ReFacto AF förfylld spruta till den kvarvarande öppna porten på motsatt sida.

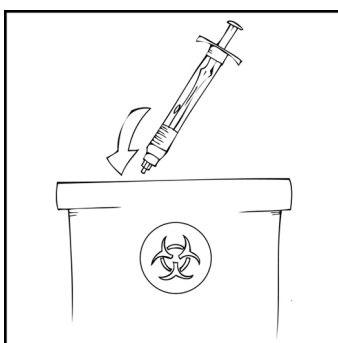


4. Med ReFacto AF förfylld spruta överst trycker du långsamt ner kolvstången tills innehållet tömt sig i luerlock-sprutan (på 10 ml eller större).



5. Ta bort den tomma ReFacto AF förfyllda sprutan och upprepa steg 3 och 4 för alla kvarvarande färdigberedda sprutor.
6. Ta bort luer-till-luer-kopplingen från luerlock-sprutan (på 10 ml eller större) och anslut infusionssetet, enligt beskrivningen ovan i anvisningarna för administrering av den förfyllda sprutan (se Administrering (intravenös infusion)).

Obs! All oanvänd lösning, den tomma förfyllda sprutan och den använda utrustningen ska kasseras i en lämplig behållare för medicinskt avfall, eftersom de kan skada andra om de inte kasseras korrekt.



Om du har använt för stor mängd av ReFacto AF

Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att använda ReFacto AF

Sluta inte använda ReFacto AF utan att rådfråga läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om **allvarliga, plötsliga allergiska reaktioner** (anafylaktiska) inträffar **måste infusionen stoppas omedelbart**. Du **måste kontakta läkare omedelbart** om du får något av följande tidiga symtom på allergisk reaktion:

- utslag, nässel feber, generell klåda
- svullnad av läppar och tunga

- andningssvårigheter, väsande andning, trånghetskänsla i bröstet
- allmän sjukdomskänsla
- yrsel, medvetslöshet.

Allvarliga symtom, som andningssvårigheter och (nästan) svimning, kräver omedelbar akutsjukvård. Allvarliga, plötsliga allergiska reaktioner (anafylaktiska) är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Inhibitorutveckling

Bland barn som inte behandlats med faktor VIII-läkemedel tidigare är det mycket vanligt att hämmande antikroppar utvecklas (se avsnitt 2) (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter). För patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) är dock risken mindre vanlig (färre än 1 av 100 användare). Om du eller ditt barn utvecklar antikroppar kan läkemedlen upphöra att fungera som de ska, och du eller ditt barn kan drabbas av ihållande blödningar. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- inhibitorutveckling hos patienter som inte har behandlats med faktor VIII-produkter tidigare
- huvudvärk
- hosta
- ledvärk
- feber.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blödning
- yrsel
- minskad aptit, diarré, kräkningar, magsmärta, illamående
- nässelfeber, utslag, klåda
- muskelsmärta
- frossa, reaktion på kateterstället
- vissa blodprover kan visa på ökat antal antikroppar mot faktor VIII.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- inhibitorutveckling hos patienter som har behandlats med faktor VIII-produkter tidigare (färre än 1 av 100 användare)
- allvarlig allergisk reaktion
- domningar, sömnhet, förändrad smakupplevelse
- bröstsmärta, snabb hjärtfrekvens, hjärtklappning
- lågt blodtryck, smärta och rodnad vid en ven förknippat med en blodpropp, vallningar
- andfåddhet
- kraftig svettning
- svaghet, reaktion vid injektionsstället inklusive smärta
- lätt ökning av hjärtzymer
- ökade leverenzymvärden, ökat bilirubin.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ReFacto AF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas (för att inte skada den förfyllda sprutan med lösningsmedel).

Om det behövs, kan läkemedlet tas ur kylskåp och förvaras under en sammanhängande period av maximalt tre månader i rumstemperatur (högst 25 °C). I slutet av förvaringstiden i rumstemperatur får produkten inte ställas tillbaka i kylskåp utan måste användas eller kasseras. Anteckna på ytterkartongen datum när ReFacto AF förfylld spruta tas ut från kylskåp och förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C).

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänslig.

Använd den beredda lösningen inom tre timmar efter beredningen eller när det grå gummiskyddet har avlägsnats.

Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande och färglös. Använd inte detta läkemedel om du ser att den är grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är moroctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII). En förfylld spruta med ReFacto AF innehåller nominellt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE moroctocog alfa.
Ett lösningsmedel [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning] inkluderas i den förfyllda sprutan med ReFacto AF för beredning av moroctocog alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, kalciumkloriddihydrat, L-histidin, polysorbat 80 och natriumklorid (se avsnitt 2 ”ReFacto AF innehåller natrium”).
- Efter beredning med det tillhandahållna lösningsmedlet [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] innehåller den färdiga lösningen antingen 62,5, 125, 250, 500 eller 750 IE moroctocog alfa per ml (baserat på styrkan hos moroctocog alfa dvs. 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ReFacto AF tillhandahålls som ett pulver och vätska för injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta som innehåller ReFacto AF-pulver i den övre kammaren och lösningsmedlet [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning] i den nedre kammaren.

Förpackningen innehåller:

- en förfylld spruta innehållande moroctocog alfa 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE pulver samt lösning, 4 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för beredning
- en kolvstång
- en blå ventilerande steril skyddskork
- ett sterilt infusionsset
- två alkoholkompresser
- ett plåster

- en kompress.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.