

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de 250 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 62,5 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de 500 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 125 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de 1000 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 250 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține o cantitate nominală de 2000 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 500 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține o cantitate nominală de 250 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 62,5 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține o cantitate nominală de 500 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 125 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține o cantitate nominală de 1000 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 250 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține o cantitate nominală de 2000 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 500 UI moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține o cantitate nominală de 3000 UI* de moroctocog alfa**.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține aproximativ 750 UI moroctocog alfa.

*Potența (Unități Internaționale) este determinată cu ajutorul testului cromogenic agreat de farmacopeea europeană. Activitatea specifică a ReFacto AF este de 7600-13800 UI/mg proteină.

**Factorul de coagulare VIII uman este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC). Moroctocog alfa este o glicoproteină cu 1438 de aminoacizi, care prezintă o secvență comparabilă cu forma de 90 + 80 kDa a factorului VIII (mai exact, obținută

prin înlăturarea domeniului B) și modificări post-tranlaționale similare cu cele constatate în cazul moleculei derivate din plasmă.

Procesul de fabricare a ReFacto a fost modificat pentru a elimina orice proteină exogenă derivată, de origine umană sau animală, în cadrul procesului de fabricare pe culturi de celule, de purificare sau în tehnologia finală de preparare a medicamentului; în același timp, numele inventat a fost modificat în ReFacto AF.

Excipient cu efect cunoscut:

După reconstituire, 1,23 mmol (29 mg) sodiu per flacon sau seringă preumplută

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere sau aglomerat de culoare albă până la aproape albă

Solvent limpede, incolor

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Pulbere sau aglomerat de culoare albă până la aproape albă în compartimentul superior al seringii preumplute

Solvent limpede, incolor, în compartimentul inferior al seringii preumplute

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

ReFacto AF poate fi utilizat la adulți și copii de toate vârstele, inclusiv la nou-născuți.

ReFacto AF nu conține factorul von Willebrand, prin urmare nu este indicat în boala von Willebrand.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei A.

Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor concentrațiilor plasmatice ale factorului VIII, cu rol orientativ în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței perfuziilor. Răspunsul la administrarea de factor VIII variază de la un pacient la altul, ceea ce demonstrează că timpul de înjumătățire plasmatică și indicele de recuperare sunt diferite între indivizi. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustări la pacienții subponderali sau supraponderali. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, în mod deosebit, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic).

Când se monitorizează nivelurile de activitate a factorului VIII al pacientului în timpul tratamentului cu ReFacto AF, se recomandă utilizarea testului cromogenic. În cazul utilizării unui test de coagulare într-o singură etapă *in vitro* pe baza timpului de tromboplastină (aPTT) pentru determinarea activității factorului IX în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității factorului IX plasmatic pot fi afectate semnificativ, atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în cadrul testului. De asemenea, pot să existe discrepanțe semnificative între rezultatele testelor obținute printr-un test de coagulare într-o singură etapă pe baza aPTT și testul cromogenic. În mod obișnuit, rezultatele testului de coagulare într-o singură etapă sunt cu 20-50% mai mici decât rezultatele testului pe substrat cromogenic. Pentru corectarea acestei discrepanțe se poate utiliza standardul de laborator ReFacto AF (vezi pct. 5.2). Acest lucru este important în special atunci când se schimbă laboratorul și/sau reactivii utilizați.

Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și intensitatea sângerării, precum și de starea clinică a pacientului. Dozele administrate trebuie ajustate conform răspunsului clinic al pacientului. În cazul prezenței unui inhibitor, este posibil să fie necesară administrarea unor doze mai mari sau a unui tratament specific corespunzător.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt definite în conformitate cu standardul în vigoare al OMS privind medicamentele care conțin factorul de coagulare VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie procentual (relativ la plasma umană normală), fie în UI (relativ la un standard internațional privind factorul VIII plasmatic). O UI de activitate a factorului VIII reprezintă echivalentul cantității de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Un alt medicament ce conține moroctocog alfa, aprobat pentru utilizare în afara Europei, are stabilită o potență de fabricare diferită, care a fost calibrată în conformitate cu Standardul Internațional al OMS, utilizând testul de coagulare într-o singură etapă; acest medicament este identificat prin denumirea comercială XYNTHA. Din cauza diferențelor dintre metodele utilizate pentru stabilirea potenței medicamentelor XYNTHA și ReFacto AF, 1 UI de XYNTHA (calibrat prin testul într-o singură etapă) este echivalentă cu aproximativ 1,38 UI de ReFacto AF (calibrat prin testul pe substrat cromogenic). Dacă se prescrie ReFacto AF unui pacient căruia i se administrează în mod normal tratament cu XYNTHA, medicul poate lua în considerare modificarea dozelor recomandate, pe baza valorilor indicelui de recuperare ale factorului VIII.

În funcție de schema terapeutică actuală, persoanelor cu hemofilie A trebuie să li se recomande să poarte asupra lor o cantitate adecvată de medicament care conține factorul VIII, pentru tratamentul prevăzut în timpul călătoriilor. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului lor pentru recomandări înaintea călătoriilor.

Tratament la cerere

Calcularea dozei de factor VIII necesare se bazează pe constatarea empirică conform căreia administrarea unei UI de factor VIII pe kg duce la creșterea activității factorului VIII plasmatic cu 2 UI/dl. Doza necesară se determină cu ajutorul următoarei formule:

Numărul de unități necesare (UI) = greutatea (kg) x creșterea dorită a factorului VIII (% sau UI/dl) x 0,5 (UI/kg pe UI/dl), unde 0,5 UI/kg pe UI/dl reprezintă inversul ratei de recuperare, observată în general după perfuziile de factor VIII.

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul evenimentelor de tip hemoragic enumerate mai jos, nivelul de activitate al factorului VIII nu trebuie să scadă sub valorile date ale nivelului de activitate plasmatică (în % din valoarea normală sau în UI/dl), în intervalul de timp corespunzător. Datele din tabelul de mai jos pot fi utilizate ca referință

pentru stabilirea dozajului în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

Intensitatea hemoragiei/ Tipul de procedură chirurgicală	Nivelul de activitate al factorului VIII necesar (% sau UI/dl)	Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)
Hemoragii		
Hemartroză precoce, sângerare musculară sau a cavității bucale	20-40	A se repeta la intervale de 12-24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom	30-60	A se repeta perfuzia la intervale de 12-24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de incapacitare.
Hemoragii care pun viața în pericol	60-100	A se repeta perfuzia la intervale de 8-24 de ore, până la înlăturarea riscului.
Intervenții chirurgicale		
Minore, inclusiv extracții dentare	30-60	La intervale de 24 de ore, cel puțin 1 zi, până la vindecare.
Majore	80-100 (pre- și post-operatorii)	A se repeta perfuzia la intervale de 8-24 de ore, până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi a se continua tratamentul timp de cel puțin încă 7 zile, pentru a menține un nivel de activitate al factorului VIII cuprins între 30% și 60% (UI/dl).

Profilaxie

Dozele uzuale pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă sunt de 20 până la 40 UI de factor VIII pe kg, la intervale de 2 sau 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte ale administrării dozei sau doze mai mari.

Copii și adolescenți

În cazul administrării ReFacto AF la copii cu vârste mai mici (sub 6 ani), trebuie anticipată necesitatea administrării unei doze crescute în comparație cu cea utilizată la adulți și la copiii mai mari (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Studiile clinice nu au inclus subiecți cu vârsta de 65 de ani sau peste. În general, selectarea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie să fie individualizată.

Insuficiență renală sau hepatică

Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată în studiile clinice.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

ReFacto AF se administrează prin perfuzie intravenoasă, pe durata a câteva minute, după reconstituirea pulberii liofilizate pentru soluție injectabilă cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (furnizată). Viteza de administrare trebuie determinată în funcție de gradul de confort al pacientului.

Se recomandă instruirea adecvată a personalului nemedical care administrează acest medicament.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacție alergică cunoscută la proteina de hamster.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Au fost observate reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu ReFacto AF. Medicamentul conține urme de proteine de hamster. Pacienții trebuie sfătuiți ca în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să-și contacteze medicul. Pacienții trebuie informați asupra semnelor precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, incluzând erupția cutanată, urticaria generalizată, constricția toracică, wheezing-ul, hipotensiunea arterială și anafilaxia.

În cazul apariției șocului, trebuie administrat tratamentul standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute

de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Raportări privind lipsa efectului

În studiile clinice și în experiența după punerea pe piață a ReFacto, s-au primit raportări privind lipsa efectului, în principal la pacienții cu tratament profilactic. Lipsa efectului, raportată în cazul administrării ReFacto, a fost descrisă prin sângerări la nivelul articulațiilor țintă, sângerări la nivelul unor articulații noi sau prin senzația subiectivă a pacientului privind apariția unei noi sângerări. La trecerea pe tratamentul cu ReFacto AF este important să se efectueze titrarea individuală și monitorizarea concentrației de factor VIII pentru fiecare pacient, pentru a asigura un răspuns terapeutic adecvat (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ferm ca, de fiecare dată când se administrează ReFacto AF unui pacient, să se înregistreze denumirea specificată pe cutie și numărul lotului medicamentului, pentru menținerea unei corelații între pacient și numărul lotului medicamentului. Pacienții pot atașa una din etichetele detașabile de pe flacon sau de pe seringă preumplută pentru a înregistra numărul lotului în jurnalul lor sau pentru a raporta orice reacții adverse.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, terapia de substituție cu factorul VIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul apariției complicațiilor legate de DAVC, inclusiv infecții locale, bacteriemie și tromboză la locul de cateterizare (vezi pct. 4.8).

Conținutul de sodiu

După reconstituire, acest medicament conține 1,23 mmol (29 mg) sodiu per flacon sau seringă preumplută; acest fapt trebuie luat în considerare la pacienții cu regim hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni ale medicamentelor ce conțin factor de coagulare VIII recombinant cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere la animale cu factorul VIII, prin urmare, nu există date disponibile cu privire la fertilitate. Datorită frecvenței rare de apariție a hemofiliei A la femei, nu există experiență în ceea ce privește utilizarea factorului VIII pe durata sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ReFacto AF nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rar, au fost observate pentru ReFacto cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului de perfuzare, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă, inclusiv șoc (vezi pct. 4.4).

ReFacto AF poate conține urme de proteine de hamster. Foarte rar, a fost observată dezvoltarea anticorpilor împotriva proteinelor de hamster, dar nu s-au înregistrat sechele clinice. Într-un studiu cu ReFacto, douăzeci din 113 (18%) pacienți tratați anterior (PTA) au prezentat o creștere a concentrației anticorpilor anti-OHC, fără efecte clinice aparente.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ReFacto AF, vezi pct. 5.1. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos este în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați). Frecvențele au fost evaluate ținând seama de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Tabelul enumeră reacțiile adverse raportate în studiile clinice efectuate cu ReFacto sau ReFacto AF.

Frecvențele se bazează pe relația de cauzalitate dintre tratamente și evenimentele adverse survenite în studiile clinice cumulate care au inclus 715 subiecți (591 PTA, 124 pacienți netratați anterior (PNA)).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de aparate, sisteme și organe			
	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic	Inhibare a factorului VIII (PNA)*	Inhibare a factorului VIII (PTA)*+	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Neuropatie periferică; somnolență; disgeuzie
Tulburări cardiace			Angină pectorală; tahicardie; palpitații
Tulburări vasculare		Hemoragie; hematom	Hipotensiune arterială; tromboflebită; hiperemie facială tranzitorie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Dispnee

Clasa de aparate, sisteme și organe			
	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100
Tulburări gastro-intestinale		Diaree; vărsături; durere abdominală; greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie; erupții cutanate tranzitorii; prurit	Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră cu valori mari	Frisoane; reacție legată de locul introducerii cateterului	Astenie; reacție la locul injectării; durere la locul injectării; inflamație la locul injectării
Investigații diagnostice		Test de anticorpi pozitiv; Testul pentru anticorpii anti-factor VIII pozitiv	Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, alanin aminotransferazei, creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale creatininfosfokinazei

* Frecvența se bazează pe studii care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

+ vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare

Copii și adolescenți

S-a raportat un eveniment sub forma apariției unui chist la un pacient în vârstă de 11 ani și un alt eveniment sub forma unei stări de confuzie, la un pacient în vârstă de 13 ani. Aceste evenimente au fost raportate ca fiind posibil în relație cu tratamentul cu ReFacto AF.

Siguranța utilizării ReFacto AF a fost evaluată în studii care au inclus atât adulți tratați anterior, cât și copii și adolescenți tratați anterior (n=18, cu vârste cuprinse între 12-16 ani într-un studiu și n=49, cu vârste cuprinse între 7-16 ani într-un studiu de susținere), cu tendința unor reacții adverse cu frecvențe mai mari la copii cu vârste cuprinse între 7-16 ani, comparativ cu adulții. Experiența suplimentară despre siguranță la copii a fost sporită prin studii care au cuprins atât pacienți tratați anterior (n=18, cu vârsta <6 ani și n=19, cu vârsta între 6 și <12 ani), cât și pacienți netratați anterior (n=23 cu vârsta <6 ani) și care susțin un profil de siguranță similar celui observat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun simptom de supradozaj cu medicamentele ce conțin factor de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare VIII; codul ATC: B02BD02.

ReFacto AF conține factorul de coagulare VIII recombinant cu deleția domeniului B (moroctocog alfa). Acesta este o glicoproteină cu masa moleculară de aproximativ 170000 Da, formată din 1438 de aminoacizi. ReFacto AF prezintă caracteristici funcționale comparabile cu cele ale factorului VIII endogen. Activitatea factorului VIII este puternic redusă la pacienții cu hemofilie A, ceea ce face necesară terapia de substituție.

În urma administrării prin perfuzie la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă la factorul von Willebrand prezent în sângele pacientului.

Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina acționează apoi pentru conversia fibrinogenului în fibrină, ducând la formarea unui cheag. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sanguine, cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată unor valori scăzute ale factorului VIII:C și care determină sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie în mod spontan, fie ca urmare a unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor de sângerare.

Eficacitate clinică

Datele din tabelul de mai jos se referă la datele despre PNA și PTA din studiile cu ReFacto AF la pacienți cu vârsta <12 ani.

Rezultate privind consumul și eficacitatea la copii și adolescenți

	PTA <6 ani	PTA 6 la <12 ani	PNA <6 ani
Doza pe greutate (UI/kg) per perfuzie profilactică ^a mediană (min, max)	N=14 36 UI/kg (28, 51)	N=13 32 UI/kg (21, 49)	N=22 46 UI/kg (17,161)
RAS total, toți subiecții ^b mediană (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0, 39,5)
RAS totală pentru subiecții care au raportat după un regim la cerere la momentul inițial ^c mediană (min, max)	N=5 41,47 (1,6, 50,6)	N=9 25,22 (0,0, 46,6)	--
RAS totală pentru subiecții care au raportat după un regim profilactic la momentul inițial ^c mediană (min, max)	N=13 1,99 (0,0, 11,2)	N=9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Doza pe greutate (UI/kg) per episod de sângerare pentru tratamentul sângerării mediană (min, max)	N=13 35 UI/kg (28, 86)	N=14 33 UI/kg (17, 229)	N=21 55 UI/kg (11, 221)
% de sângerări tratate cu succes cu ≤ 2 perfuzii	98,7%	98,8%	96,7%

^a Doza și frecvența ReFacto AF prescrise pe parcursul studiului au fost la discreția investigatorului, în conformitate cu standardul local de tratament.

^b Subiecților din studiul la PNA nu li s-a cerut să urmeze un tratament profilactic continuu regulat; cu toate acestea, cu excepția unui subiect (cărui i s-a administrat doar tratament la cerere (LC)), majoritatea subiecților au primit perfuzii profilactice regulate. Câțiva au început cu tratament LC, dar au trecut la tratament profilactic în timpul participării lor, iar unora li s-au administrat doar perfuzii profilactice sporadice.

^c Subiecții din studiul la PTA și-au raportat modalitatea de tratament cu FVIII (profilactică sau la cerere) la momentul inițial și nu li s-a cerut să mențină această modalitate ca o condiție a participării la studiu. Doza și frecvența ReFacto AF prescrise pe parcursul studiului au fost la discreția investigatorului, în conformitate cu standardul local de tratament.

Abrevieri: RAS = rata anuală de sângerare

Inhibarea Factorului VIII

Pacienți tratați anterior

În cadrul datelor cumulate de la 591 PTA tratați cu ReFacto (1 studiu clinic) sau ReFacto AF (6 studii clinice) au existat 10 (1,7%) cazuri confirmate de inhibitori ai factorului VIII (1 cu titru crescut (≥ 5 UB/ml), 9 cu titru scăzut (< 5 UB/ml)).

În cadrul unui studiu clinic cu ReFacto AF la pacienți tratați anterior (PTA) (factor VIII:C $\leq 2\%$), incidența apariției inhibitorilor factorului VIII a fost criteriul final principal de evaluare privind siguranța. În grupul reprezentat de 94 pacienți cu o expunere mediană de 76 zile de expunere (ZE, interval 1-92) s-au observat două cazuri de apariție a inhibitorilor tranzitorii în titruri scăzute, fără manifestări clinice, echivalent cu 2,2% din cei 89 pacienți cu cel puțin 50 ZE. Într-un studiu de susținere, efectuat cu ReFacto AF la 110 pacienți (PTA) (factor VIII:C $\leq 2\%$), s-au observat 1 caz *de novo* și 2 cazuri de reapariție a inhibitorilor (toate cazurile cu titru scăzut, cu determinare la un laborator central); expunerea mediană a fost de 58 ZE (interval 5-140) și 98 pacienți au avut cel puțin 50 ZE la ReFacto AF. În al doilea studiu de susținere, nouăzeci și opt (98) dintre cei 110 pacienți inițiali au continuat tratamentul și au avut o expunere ulterioară extinsă la ReFacto AF, cu o valoare mediană a ZE suplimentare de 169 (interval 9-425). S-a observat un (1) caz *de novo*, suplimentar, cu prezență de inhibitori în titru scăzut.

În cadrul unui studiu clinic desfășurat la PTA cu hemofilie A (factor VIII:C $\leq 2\%$), în cadrul grupului reprezentat de 30 pacienți care au fost tratați cu ReFacto AF, cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale majore s-a observat 1 caz cu apariție de inhibitori în titru scăzut.

În cadrul unui studiu clinic efectuat cu ReFacto la PTA (factor VIII:C $\leq 2\%$) în cadrul grupului reprezentat de 113 pacienți, s-a observat 1 caz cu apariție de inhibitori în titru crescut.

Într-un studiu clinic cu ReFacto AF la PTA copii (cu vârsta < 12 ani, N=37), (FVIII:C $< 1\%$) procentul de pacienți cu dezvoltare a inhibitorilor semnificativă clinic a fost obiectivul primar de siguranță. Niciun pacient nu a întrunit criteriile definite de protocol, de inhibare semnificativă clinic a FVIII. A fost observată o dezvoltare tranzitorie a inhibitorilor FVIII cu titru scăzut, la 2 pacienți (< 6 ani). Ambii pacienți au prezentat un declin al recuperării la aceeași vizită (ZE 10-15), testul privind inhibitorii a fost pozitiv, cu o revenire ulterioară la recuperarea așteptată. Niciun pacient nu a prezentat vreo manifestare clinică a inhibării FVIII și nu a primit tratament specific pentru eveniment.

Inducția toleranței imune

Datele privind inducția toleranței imune (ITI) au fost colectate de la pacienți cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. Datele cu privire la ITI provenite de la 25 pacienți (15 cu titruri crescute, 10 cu titruri scăzute) au fost revizuite ca parte a unui studiu pivot efectuat cu ReFacto la PNA. Dintre acești 25 pacienți, 20 pacienți au avut o scădere a titrurilor de inhibitor la $< 0,6$ UB/ml, din care, inițial, 11 pacienți din 15 au avut titruri crescute (≥ 5 UB/ml), iar 9 pacienți din 10 au avut titruri scăzute. Din 6 pacienți care au dezvoltat inhibitori cu titru scăzut și la care nu s-a efectuat ITI, la 5 s-au înregistrat scăderi similare ale titrului. Nu sunt disponibile rezultate de lungă durată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În tabelul de mai jos sunt prezentate proprietățile farmacocinetice ale ReFacto, provenite dintr-un studiu încrucișat cu privire la ReFacto și concentrat de factor VIII derivat din plasmă, în care s-a utilizat testul pe substrat cromogenic (vezi pct. 4.2) la 18 pacienți tratați anterior.

Estimările parametrilor farmacocinetici pentru ReFacto la pacienți cu hemofilia A, tratați anterior			
Parametru FC	Medie	DS	Mediană
ASC _t (UI·oră/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (ore)	14,8	5,6	12,7
Cl (ml/oră și kg)	2,4	0,75	2,3
TMR (ore)	20,2	7,4	18,0
recuperarea (UI/dl creștere în FVIII:C per UI/kg FVIII dat)	2,4	0,38	2,5

Abrevieri: ASC_t = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero până la ultima concentrație măsurabilă; t_{1/2} = timp de înjumătățire plasmatică; Cl = clearance; FVIII:C = activitatea FVIII; TMR = timp mediu de rezidență

Într-un studiu în care potența ReFacto AF, a ReFacto și activitatea FVIII în plasma pacienților au fost măsurate utilizând testul pe substrat cromogenic, ReFacto AF s-a dovedit a fi bioechivalent cu ReFacto. Raporturile dintre mediile geometrice minime pătrate ale ReFacto AF și ReFacto au fost de 100,6%, 99,5% și 98,1% pentru recuperare, ASC_t și respectiv ASC_∞ (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero la infinit). Intervalele de încredere de 90% corespunzătoare raporturilor mediilor geometrice ale ReFacto AF și ReFacto au fost cuprinse în intervalul de bioechivalență de 80% și 125%, ceea ce demonstrează bioechivalența între ReFacto AF și ReFacto.

Într-un studiu farmacocinetic încrucișat, parametrii farmacocinetici pentru ReFacto AF au fost determinați la momentul inițial și au fost monitorizați la 25 pacienți tratați anterior (≥12 ani), după administrarea repetată de ReFacto AF timp de șase luni. Raporturile dintre mediile geometrice minime pătrate pentru parametrii farmacocinetici în luna a 6-a și la momentul inițial au fost de 107%, 100% și 104% pentru recuperare, ASC_t și respectiv ASC_∞. Intervalele de încredere de 90% corespunzătoare raporturilor dintre parametrii farmacocinetici în luna a 6-a și la momentul inițial au fost cuprinse în intervalul de bioechivalență de 80% și 125%. Aceasta demonstrează faptul că nu au existat modificări dependente de timp cu privire la proprietățile farmacocinetice ale ReFacto AF.

În același studiu, în care potența medicamentului ReFacto AF și a comparatorului conținând factor VIII recombinant cu lungime completă (FVIIIrLC) și activitatea FVIII măsurată în probele plasmatice au fost determinate prin utilizarea aceluiași test de coagulare într-o singură etapă la un laborator central, ReFacto AF s-a dovedit a fi echivalent din punct de vedere farmacocinetic cu FVIIIrLC, la 30 pacienți tratați anterior (≥ 12 ani), utilizând metoda standard de bioechivalență.

Parametrii farmacocinetici ai ReFacto pentru PNA au fost evaluați cu ajutorul testului cromogenic. Acești pacienți (n = 59, vârsta mediană 10 ± 8,3 luni) au prezentat o recuperare medie în săptămâna 0 de 1,5 ± 0,6 UI/dl pe UI/kg (interval 0,2 - 2,8 UI/dl pe UI/kg), mai scăzută decât cea obținută la PTA tratați cu ReFacto în săptămâna 0, cu o recuperare medie de 2,4 ± 0,4 UI/dl pe UI/kg (interval 1,1 - 3,8 UI/dl pe UI/kg). În cazul PNA, recuperarea medie a fost stabilă pe toată perioada de timp (5 vizite pe durata a 2 ani) și a variat între 1,5 și 1,8 UI/dl pe UI/kg. Modelele populaționale farmacocinetice care au utilizat date de la 44 PNA au determinat un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 8,0 ± 2,2 ore.

Într-un studiu cu ReFacto AF la 19 PNA, recuperarea la începutul studiului la 17 copii cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 2 ani a fost de 1,32 ± 0,65 UI/dl per UI/kg și la 2 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani a fost de 1,7 și 1,8 UI/dl per UI/kg. Exceptând cazurile în care au fost detectați inhibitori, recuperarea medie a fost stabilă în timp (6 vizite într-o perioadă de 2 ani), iar valorile individuale au variat de la 0 (în prezența inhibitorilor) la 2,7 UI/dl per UI/kg.

Parametrii farmacocinetici ai ReFacto AF observați într-un studiu cu 37 PTA copii și adolescenți, după o doză de 50 UI/kg, sunt prezentați în tabelul de mai jos.

Media $\pm$ DS a parametrilor farmacocinetici ai FVIII după o singură doză de 50 UI/kg la PTA copii și adolescenți		
Parametru FC	Număr de subiecți	Media ^a $\pm$ DS
Recuperare, UI/dl per UI/kg		
Vârsta <6 ani	17	1,7 $\pm$ 0,4
Vârsta 6 până la <12 ani	19	2,1 $\pm$ 0,8
C _{max} , UI/ml ^b	19	0,9 (45)
ASC _{inf} , UI·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 _{se} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Media geometrică (CV geometric %) pentru toți, cu excepția mediei aritmetice $\pm$ DS pentru recuperarea graduală și t_{1/2}.

^b Numai pacienți cu vârsta de 6 până la <12 ani.

Abrevieri: C_{max}, concentrația plasmatică maximă observată; CV, coeficient de variație; ASC_{inf}, aria de sub curba concentrației plasmatic-timp de la momentul zero extrapolat la momentul infinit; t_{1/2}, timpul de înjumătățire terminal; CL, clearance; V_{se}, volum de distribuție la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu s-au efectuat investigații privind potențialul carcinogenic sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Zahăr

Clorură de calciu dihidrat

L-histidină

Polisorbat 80

Clorură de sodiu

Solvent

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, inclusiv alte soluții de perfuzie.

Trebuie utilizat numai setul de perfuzie furnizat, deoarece este posibil un eșec al tratamentului datorită adsorbției factorului de coagulare VIII uman pe suprafețele interne ale unor părți din echipamentul de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Medicamentul poate fi scos de la frigider pentru o perioadă unică de maximum 3 luni, la temperatura camerei (cel mult 25°C). La sfârșitul acestei perioade de păstrare la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie redepozitat la frigider, ci trebuie utilizat sau eliminat.

După reconstituire

Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 3 ore, la temperaturi de cel mult 25°C.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Medicamentul nu conține conservanți; prin urmare, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat sau în decurs de cel mult 3 ore după reconstituire. Alte condiții și perioade de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Medicamentul nu conține conservanți; prin urmare, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat sau în decurs de cel mult 3 ore după reconstituire sau îndepărtarea capacului gri. Alte condiții și perioade de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra medicamentul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere a 250 UI, 500 UI, 1000 UI sau 2000 UI într-un flacon cu capacitatea de 10 ml (din sticlă de tip I), prevăzut cu un dop (din cauciuc butilic) și capsă detașabilă (din aluminiu) și 4 ml de solvent în seringă preumplută (din sticlă de tip I), prevăzută cu dop cu piston (din cauciuc butilic), un capac de protecție (din cauciuc butilic) și un dispozitiv de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon, set steril de perfuzare, tampoane cu alcool medicinal, plasture și tifon.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Pulbere liofilizată a 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI sau 3000 UI în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior al seringii preumplute (din sticlă de tip I), prevăzută cu sistem de închidere și piston din cauciuc butilic, o tijă a pistonului pentru asamblare, un capac steril din polipropilenă pentru aerisire, un set steril de perfuzare, tampoane cu alcool medicinal, plasture și o bucată de tifon.

Cutie cu 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Flaconul cu pulbere liofilizată de medicament pentru injecție trebuie reconstituit cu solventul furnizat [soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)], aflat în seringă preumplută, utilizând dispozitivul de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon. Flaconul trebuie rotit încet, până la dizolvarea întregii cantități de pulbere. Pentru informații suplimentare privind reconstituirea și administrarea, vă rugăm să vedeți punctul 3 al Prospectului.

După reconstituire, soluția este aspirată înapoi în seringă. Soluția va fi limpede sau ușor opalescentă și incoloră. Dacă se observă particule vizibile sau decolorări, soluția trebuie eliminată.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Pulberea liofilizată din compartimentul superior al seringii preumplute trebuie reconstituită cu solventul [soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] din compartimentul inferior al seringii preumplute. Seringa preumplută trebuie rotită încet, până la dizolvarea întregii cantități de pulbere. Pentru informații suplimentare privind reconstituirea și administrarea, vă rugăm să vedeți punctul 3 al Prospectului.

După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă și incoloră. Dacă se observă particule vizibile sau modificări de culoare, soluția trebuie eliminată.

După reconstituire, medicamentul conține polisorbit-80, care este cunoscut prin capacitatea sa de a crește rata de extragere a di-(2-etilhexil)ftalat (DEHF) din clorura de polivinil (PVC). Acest lucru trebuie avut în vedere pe durata preparării și administrării medicamentului, incluzând timpul de păstrare după reconstituire într-un recipient din PVC. Este important ca recomandările date la punctul 6.3 să fie urmate cu strictețe.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004
EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008
EU/1/99/103/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 aprilie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA DE REFACTO AF

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Moroctocog alfa

(factor de coagulare VIII recombinant uman)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon: 250 UI moroctocog alfa (aprox. 62,5 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: 500 UI moroctocog alfa (aprox. 125 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: 1000 UI moroctocog alfa (aprox. 250 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: 2000 UI moroctocog alfa (aprox. 500 UI/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr,
clorură de calciu dihidrat,
L-histidină,
polisorbat 80,
clorură de sodiu
A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu 250 UI moroctocog alfa

1 flacon cu 500 UI moroctocog alfa

1 flacon cu 1000 UI moroctocog alfa

1 flacon cu 2000 UI moroctocog alfa

1 seringă preumplută cu 4 ml solvent

1 adaptor pentru flacon

1 set de perfuzie steril

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture

1 bucată de tifon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare intravenoasă, după reconstituire.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în decurs de 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la 2°C – 8°C.

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

ReFacto AF poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 25°C) pentru o perioadă unică de cel mult 3 luni. Acest medicament nu poate fi redepozitat la frigider după ce a fost depozitat la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție reconstituită rămasă neutilizată trebuie eliminată

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE REFACTO AF

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ReFacto AF 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Moroctocog alfa

(factor de coagulare VIII recombinant uman)

Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CU SOLVENT PENTRU REFACTO AF

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ReFacto AF

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă, după reconstituire

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține 4 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

ReFacto AF 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Moroctocog alfa

(factor de coagulare VIII recombinant uman)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută: 250 UI moroctocog alfa (aprox. 62,5 UI/ml după reconstituire).

1 seringă preumplută: 500 UI moroctocog alfa (aprox. 125 UI/ml după reconstituire).

1 seringă preumplută: 1000 UI moroctocog alfa (aprox. 250 UI/ml după reconstituire).

1 seringă preumplută: 2000 UI moroctocog alfa (aprox. 500 UI/ml după reconstituire).

1 seringă preumplută: 3000 UI moroctocog alfa (aprox. 750 UI/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

Zahăr,

clorură de calciu dihidrat,

L-histidină,

polisorbat 80,

clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută FuseNGo.

1 seringă preumplută (250 UI pulbere în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior)

1 seringă preumplută (500 UI pulbere în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior)

1 seringă preumplută (1000 UI pulbere în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior)

1 seringă preumplută (2000 UI pulbere în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior)

1 seringă preumplută (3000 UI pulbere în compartimentul superior și 4 ml solvent în compartimentul inferior)

1 tijă a pistonului

1 set de perfuzie steril

2 tampoane cu alcool medicinal

1 platură

1 bucată de tifon

1 capac steril pentru aerisire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare intravenoasă, numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat sau în decurs de 3 ore după reconstituire sau după îndepărtarea capacului gri de cauciuc de pe seringă.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

ReFacto AF poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 25°C) pentru o perioadă unică de cel mult 3 luni. Acest medicament nu poate fi redepozitat la frigider după ce a fost depozitat la temperatura camerei.

Data scoaterii din frigider:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ReFacto AF 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Moroctocog alfa

(factor de coagulare VIII recombinant uman)

Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI moroctocog alfa pentru o singură utilizare I.V.

500 UI moroctocog alfa pentru o singură utilizare I.V.

1000 UI moroctocog alfa pentru o singură utilizare I.V.

2000 UI moroctocog alfa pentru o singură utilizare I.V.

3000 UI moroctocog alfa pentru o singură utilizare I.V.

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Moroctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant uman)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ReFacto AF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ReFacto AF
3. Cum să utilizați ReFacto AF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ReFacto AF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ReFacto AF și pentru ce se utilizează

ReFacto AF conține substanța activă moroctocog alfa, factor de coagulare VIII uman. Factorul VIII este necesar pentru coagularea sângelui și oprirea sângerărilor. La pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ReFacto AF este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor (profilaxie) la pacienți adulți, adolescenți și copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți) cu hemofilie A.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ReFacto AF

Nu utilizați ReFacto AF

- dacă sunteți alergic la moroctocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de hamster.

Dacă nu sunteți sigur(ă) în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ReFacto AF, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți reacții alergice. Unele dintre semnele de reacții alergice sunt dificultate de respirație, scurtarea respirației, umflare, urticarie, mâncărimi, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare și scăderea tensiunii arteriale. Anafilaxia este o reacție alergică severă care poate provoca dificultăți de înghițire și/sau respirație, înroșirea și umflarea feței și/sau mâinilor. Dacă

apar oricare dintre aceste semne, întrerupeți imediat administrarea perfuziei și adresați-vă unui medic sau solicitați asistență medicală de urgență. În cazul reacțiilor alergice severe, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

- formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu Refacto AF, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- dacă sângerarea nu se oprește conform așteptărilor, adresați-vă imediat medicului sau solicitați asistență medicală de urgență.

ReFacto AF împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ReFacto AF nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ReFacto conține sodiu

ReFacto AF conține 1,23 mmol (sau 29 mg) sodiu per flacon de pulbere reconstituită. Informați-vă medicul dacă urmați un regim alimentar hiposodat.

3. Cum să utilizați Refacto AF

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu ReFacto AF trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră va stabili doza de ReFacto AF pe care o veți primi. Doza și durata tratamentului depind de nevoile dumneavoastră individuale privind terapia de substituție cu factor VIII. ReFacto AF se administrează prin injecție venoasă, pe parcursul a câtorva minute. ReFacto AF poate fi injectat de către pacienți sau de către îngrijitorii acestora, cu condiția ca aceștia să fie instruiți în mod adecvat.

Pe parcursul tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă o modificare a dozei de ReFacto AF pe care o primiți.

Adresați-vă medicului pentru recomandări înaintea călătoriilor. Trebuie să aveți asupra dumneavoastră o cantitate suficientă de medicament pentru tratamentul prevăzut în timpul călătoriei.

De fiecare dată când utilizați ReFacto AF, este recomandat să înregistrați denumirea specificată pe cutie și numărul de lot al medicamentului. Puteți utiliza una din etichetele detașabile de pe flacon, pentru a înregistra numărul de lot în jurnalul dumneavoastră sau pentru a raporta orice reacții adverse.

Reconstituire și mod de administrare

Procedurile de mai jos sunt prezentate ca referințe pentru procedurile de reconstituire și administrare a ReFacto AF. Pacienții trebuie să urmeze procedurile specifice de reconstituire și administrare indicate de medici.

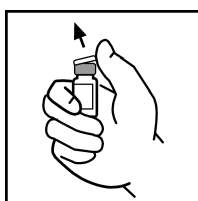
Pentru reconstituire utilizați numai seringă preumplută furnizată în cutie. Pentru administrare se pot utiliza alte seringi sterile de unică folosință.

ReFacto AF se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.), după reconstituirea pulberii liofilizate pentru soluție injectabilă cu solventul [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] din seringă furnizată în acest scop. ReFacto AF nu trebuie amestecat cu alte soluții de perfuzie.

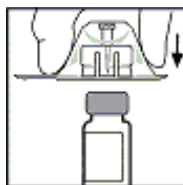
Spălați-vă întotdeauna pe mâini înainte de a efectua procedurile de reconstituire și administrare descrise mai jos. Pe durata procedurii de reconstituire trebuie folosită o tehnică aseptică (aceasta însemnând asigurarea curățeniei și lipsa microorganismelor contaminante).

Reconstituire:

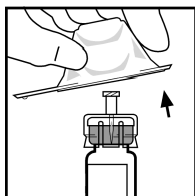
1. Așteptați ca flaconul cu pulbere liofilizată de ReFacto AF și seringă preumplută cu solvent să ajungă la temperatura camerei.
2. Înlăturați capacul din plastic al flaconului de ReFacto, AF pentru a expune porțiunea centrală a dopului de cauciuc.



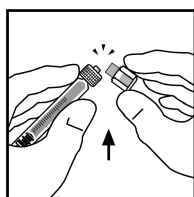
3. Ștergeți partea superioară a flaconului, folosind tamponul cu alcool medicinal furnizat sau o altă soluție antiseptică, și așteptați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc cu mâna și nu permiteți contactul acestuia cu nici o suprafață.
4. Scoateți capacul de pe ambalajul adaptorului pentru flacon, din plastic transparent. Nu îndepărtați adaptorul de pe ambalaj.
5. Așezați flaconul pe o suprafață plată. Ținând ambalajul adaptorului, plasați adaptorul pentru flacon deasupra flaconului. Apăsăți cu fermitate pe ambalaj până când adaptorul se fixează pe loc cu un clic, la partea superioară a flaconului, vârful adaptorului penetrând dopul flaconului.



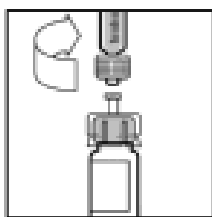
6. Detașați ambalajul de pe adaptor și eliminați ambalajul.



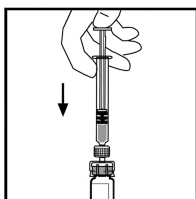
7. Ataşaţi tija pistonului la seringă cu solvent, introducând tija în deschizătura dopului seringii şi apăsând şi rotind ferm tija, până când se fixează pe loc în dop.
8. Rupeţi capacul de protecţie din plastic al seringii cu solvent, secţionându-l la nivelul perforaţiilor capacului. Acest lucru se realizează îndoind capatul în sus şi în jos, până când zona perforată se rupe. Nu atingeţi interiorul capacului sau vârful seringii. Este posibil să fie necesară punerea la loc a capacului (în cazul în care soluţia reconstituită de ReFacto AF nu se administrează imediat); prin urmare, se recomandă să îl plasaţi într-un loc ferit, aşezându-l cu gura în sus.



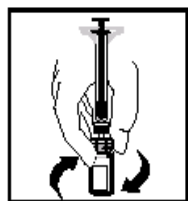
9. Aşezaţi flaconul pe o suprafaţă plată. Conectaţi seringă cu solvent la adaptorul flaconului prin introducerea vârfului seringii în deschizătura adaptorului în timp ce apăsaţi cu fermitate şi răsuşiţi seringă în sens orar, până când se realizează conectarea fermă.



10. Daţi drumul uşor tije pistonului, injectând întreaga cantitate de solvent în flaconul cu ReFacto AF.



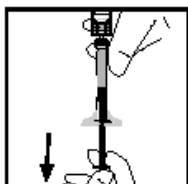
11. Cu seringă conectată încă la adaptor, rotiţi **încet** flaconul până la dizolvarea pulberii.



12. Înainte de administrare trebuie să inspecțiați vizual soluția finală pentru a observa eventuale particule. Soluția va fi limpede până la ușor opalescentă și incoloră.

Notă: Dacă utilizați mai mult de un flacon de ReFacto AF pentru o administrare, reconstituirea trebuie să se facă pentru fiecare flacon, conform instrucțiunilor anterioare. Seringa cu solvent trebuie eliminată, lăsând adaptorul pentru flacon în poziție, apoi se poate utiliza o singură seringă, de capacitate mare, cu adaptor luer, pentru a aspira conținutul reconstituit din fiecare flacon în parte.

13. Asigurându-vă că tija seringii este încă apăsată complet, răsturnați flaconul. Aspirați încet întreaga cantitate de soluție în seringă, cu ajutorul adaptorului pentru flacon.



14. Detașați seringă de la adaptorul pentru flacon printr-o mișcare ușoară de tracțiune și de rotație a seringii în sens invers acelor de ceas. Eliminați flaconul, cu adaptorul atașat.

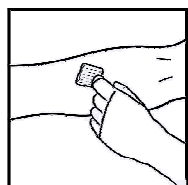
Notă: Dacă soluția nu este utilizată imediat, capacul seringii trebuie pus la loc, cu grijă. Nu atingeți vârful seringii sau interiorul capacului.

ReFacto AF trebuie utilizat imediat sau în decurs de 3 ore după reconstituire. Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei înainte de administrare.

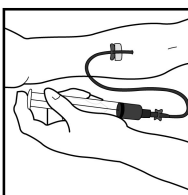
Administrare (Perfuzie intravenoasă):

Administrarea ReFacto AF trebuie să se facă utilizând setul de perfuzie furnizat în acest ambalaj și seringă preumplută cu solvent care a fost furnizată sau o seringă de unică folosință, din plastic, cu adaptor luer.

1. Atașați seringă la capătul luer al setului de perfuzie.
2. Aplicați un garou și pregătiți locul injecției, ștergând pielea cu tamponul cu alcool furnizat în set.



3. Introduceți în venă acul din setul de perfuzie, așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră și îndepărtați garoul. Eliminați aerul din setul de perfuzie aspirând în seringă. Medicamentul reconstituit trebuie injectat intravenos pe durata a câteva minute. Este posibil ca medicul dumneavoastră să modifice viteza de perfuzie recomandată pentru a mări gradul dumneavoastră de confort în timpul perfuziei.



Vă rugăm să eliminați, într-un recipient adecvat pentru eliminarea deșeurilor medicale, orice cantitate de soluție rămasă neutilizată, flaconul(flacoanele) gol(goale) precum și acele și seringile utilizate, deoarece acestea ar putea răni alte persoane în cazul în care nu sunt eliminate corespunzător.

Dacă utilizați mai mult ReFacto AF decât trebuie

Adresați-vă medicului sau farmacistului.

Dacă încetați să utilizați ReFacto AF

Nu încetați să utilizați ReFacto AF fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Dacă apar **reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), perfuzia **trebuie oprită imediat**. Trebuie să **vă adresați imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre următoarele simptome precoce de reacții alergice:

- erupție trecătoare pe piele, urticarie, bășici, senzație de mâncărime generalizată
- umflarea buzelor și a limbii
- dificultate în respirație, respirație șuierătoare, senzație de constricție în piept
- stare generală de rău
- amețală și pierderea conștienței

Simptomele severe, incluzând dificultate în respirație și senzație (inevitabilă) de leșin, necesită imediat tratament de urgență. Reacțiile alergice (anafilactice) severe, bruște sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

Apariția inhibitorului

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 pacienți); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul este de aproximativ 1 din 100 pacienți. Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- apariția inhibitorului la pacienți care nu au fost niciodată tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII
- dureri de cap
- tuse
- dureri articulare
- febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- sângerări
- apariția inhibitorului la pacienți care au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII (aproximativ 1 din 100 persoane)
- amețeli
- poftă de mâncare scăzută, diaree, vărsături, durere de stomac, greață
- urticarie, erupții trecătoare pe piele, senzație de mâncărime la nivelul pielii
- dureri musculare
- frisoane, reacție la locul de introducere a cateterului
- anumite analize de sânge pot arăta o creștere a anticorpilor la factorul VIII

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacții alergice severe
- amorțeală, somnolență, tulburări de gust
- dureri în piept, bătăi rapide ale inimii, palpitații
- tensiune arterială mică, durere și înroșire de-a lungul venelor, asociate cu prezența unui cheag de sânge, înroșire a feței
- dificultăți la respirație
- transpirații excesive
- slăbiciune, reacții la locul de injectare, inclusiv durere
- creștere ușoară a enzimelor cardiace
- creștere a valorilor enzimelor ficatului, creștere a valorii bilirubinei

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ReFacto AF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela, pentru a preveni deteriorarea seringii preumplute cu solvent.

Pentru confortul dumneavoastră, medicamentul poate fi scos de la frigider, la temperatura camerei (cel mult 25°C), pentru o perioadă unică de maximum 3 luni. La sfârșitul acestei perioade de păstrare la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie pus înapoi la frigider, ci trebuie utilizat sau aruncat. Notați pe cutie data la care ReFacto AF a fost scos de la frigider și lăsat la temperatura camerei (cel mult 25°C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați soluția reconstituită imediat sau în decurs de 3 ore de la reconstituire.

Soluția va fi limpede până la ușor opalescentă și incoloră. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ReFacto AF

- Substanța activă este moroctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant). Fiecare flacon de ReFacto AF conține o cantitate nominală de 250, 500, 1000, sau 2000 UI moroctocog alfa.
- Celelalte componente sunt zahăr, clorură de calciu dihidrat, L-histidină, polisorbata 80 și clorură de sodiu. De asemenea, este prevăzut un solvent [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] pentru reconstituire.
- După reconstituirea cu solventul prevăzut [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)], fiecare flacon conține 62,5, 125, 250 sau respectiv 500 UI (pe baza concentrației de moroctocog alfa, și anume 250, 500, 1000 sau 2000 UI) de moroctocog alfa per 1 ml de soluție injectabilă preparată.

Cum arată ReFacto AF și conținutul ambalajului

ReFacto AF este furnizat sub formă de pulbere injectabilă într-un flacon de sticlă și solventul este prevăzut într-o seringă preumplută.

Ambalajul ReFacto AF conține:

- 1 flacon cu 250, 500, 1000 sau 2000 UI de moroctocog alfa sub formă de pulbere
- 1 seringă preumplută cu solvent, 4 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru reconstituire, cu un piston cu tijă
- 1 dispozitiv de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon
- 1 set de perfuzare steril
- două tampoane cu alcool medicinal
- 1 platură
- 1 bucată de tifon

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België / Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 678 5800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS
BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator

ReFacto AF 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută
ReFacto AF 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută

Moroctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant uman)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ReFacto AF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ReFacto AF
3. Cum să utilizați ReFacto AF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ReFacto AF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ReFacto AF și pentru ce se utilizează

ReFacto AF conține substanța activă moroctocog alfa, factor de coagulare VIII uman. Factorul VIII este necesar pentru coagularea sângelui și oprirea sângerărilor. La pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ReFacto AF este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor (profilaxie) la pacienți adulți, adolescenți și copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți) cu hemofilie A.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ReFacto AF

Nu utilizați ReFacto AF

- dacă sunteți alergic la moroctocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de hamster.

Dacă nu sunteți sigur(ă) în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ReFacto AF, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți reacții alergice. Unele dintre semnele de reacții alergice sunt dificultate de respirație, scurtarea respirației, umflare, urticarie, mâncărimi, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare și scăderea tensiunii arteriale. Anafilaxia este o reacție alergică severă care poate

provoca dificultăți de înghițire și/sau respirație, înroșirea și umflarea feței și/sau mâinilor. Dacă apar oricare dintre aceste semne, întrerupeți imediat administrarea perfuziei și adresați-vă unui medic sau solicitați asistență medicală de urgență. În cazul reacțiilor alergice severe, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

- formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu Refacto AF, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- dacă sângerarea nu se oprește conform așteptărilor, adresați-vă imediat medicului sau solicitați asistență medicală de urgență.

ReFacto AF împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau ați utilizați recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ReFacto AF nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ReFacto AF conține sodiu

ReFacto AF conține 1,23 mmol (sau 29 mg) sodiu per seringă preumplută de pulbere reconstituită. Informați-vă medicul dacă urmați un regim alimentar hiposodat.

3. Cum să utilizați Refacto AF

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul cu ReFacto AF trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu hemofilie A. Medicul dumneavoastră va stabili doza de ReFacto AF pe care o veți primi. Doza și durata tratamentului depind de nevoile dumneavoastră individuale privind terapia de substituție cu factor VIII. ReFacto AF se administrează prin injecție venoasă pe parcursul a câtorva minute. ReFacto AF poate fi injectat de către pacienți sau de către îngrijitorii acestora, cu condiția ca aceștia să fie instruiți în mod adecvat.

Pe parcursul tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă o modificare a dozei de ReFacto AF pe care o primiți.

Adresați-vă medicului pentru recomandări înaintea călătoriilor. Trebuie să aveți asupra dumneavoastră o cantitate suficientă de medicament pentru tratamentul prevăzut în timpul călătoriei.

De fiecare dată când utilizați ReFacto AF, este recomandat să înregistrați denumirea specificată pe cutie și numărul de lot al medicamentului. Puteți utiliza una din etichetele detașabile de pe seringă

preumplută, pentru a înregistra numărul de lot în jurnalul dumneavoastră sau pentru a raporta orice reacții adverse.

Reconstituire și mod de administrare

Procedurile de mai jos sunt prezentate ca referințe pentru procedurile de reconstituire și administrare a ReFacto AF furnizat sub formă de seringă preumplută. Pacienții trebuie să urmeze procedurile specifice de reconstituire și administrare indicate de medici.

ReFacto AF se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.), după reconstituire. Seringa preumplută este formată din două compartimente, un compartiment conține pulberea liofilizată ReFacto AF și celălalt compartiment conține solventul [soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)]. În sensul acestor instrucțiuni, dispozitivul va fi denumit seringă preumplută.

Pentru reconstituire, folosiți numai seringă preumplută disponibilă în cutie. Pentru administrare se pot folosi și alte seringi sterile de unică folosință.

ReFacto AF nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile.

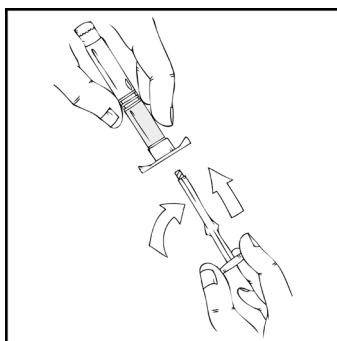
Notă: Dacă este necesar să utilizați mai mult de o seringă preumplută de ReFacto AF per administrare, fiecare seringă trebuie reconstituită în conformitate cu instrucțiunile specifice. Pentru a transfera soluția reconstituită din fiecare seringă se poate folosi o seringă separată, de 10 ml sau mai mare, cu adaptor luer (nu este inclusă în această trusă). (a se vedea **Instrucțiuni Suplimentare**)

Pregătire

1. Spălați-vă întotdeauna pe mâini înainte de a efectua procedurile descrise mai jos.
2. Pe durata procedurii de reconstituire trebuie folosită o tehnică aseptică (aceasta însemnând asigurarea curățeniei și lipsa microorganismelor contaminante).
3. În vederea reducerii la minimum a expunerii inutile la aer, toate componentele folosite pentru reconstituirea și administrarea acestui medicament trebuie utilizate cât mai curând posibil după deschiderea recipientelor sterile în care acestea se găsesc.

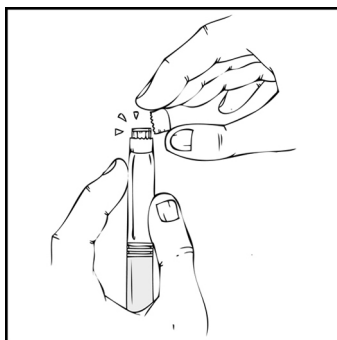
Reconstituire

1. Lăsați seringă preumplută să atingă temperatura camerei.
2. Scoateți conținutul trusei seringii preumplute ReFacto AF și așezați componentele pe o suprafață curată, asigurându-vă că aveți toate elementele necesare.
3. Țineți bine tija pistonului, după cum este arătat în imaginea următoare. Înșurubați ferm tija pistonului în orificiul dintre aripioarele pentru sprijinul degetelor al seringii preumplute ReFacto AF, prin împingerea fermă și rotirea în sensul acelor de ceasornic până când întâmpinați rezistență (aproximativ 2 rotiri).



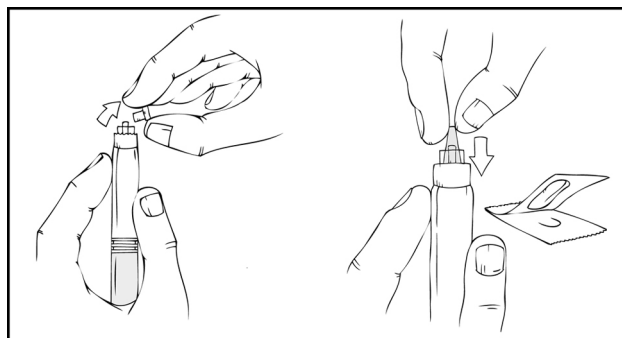
Este important ca pe tot parcursul procesului de reconstituire să Țineți seringă preumplută ReFacto AF în poziție verticală (cu pulberea albă deasupra soluției limpezi) pentru a preveni posibile scurgeri.

4. Ținând seringă preumplută în poziție verticală, îndepărtați sigiliul de siguranță alb prin Ținerea sigiliului la stânga și la dreapta (sau printr-o mișcare ușoară de balansare) pentru a rupe perforația capului și a expune capul gri de cauciuc al seringii preumplute ReFacto AF.



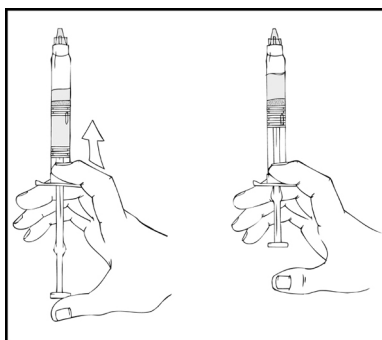
5. Scoateți capul de protecție, albastru, pentru aerisire, steril din ambalajul său.

Continuând să Țineți seringă preumplută ReFacto AF în poziție verticală, scoateți capul gri de cauciuc și puneți în locul său capul de protecție, albastru, pentru aerisire. Acest cap pentru aerisire are orificii mici care permit aerului să iasă pentru a preveni formarea presiunii. Evitați să atingeți capul deschis al seringii sau capul de protecție, albastru, pentru aerisire.

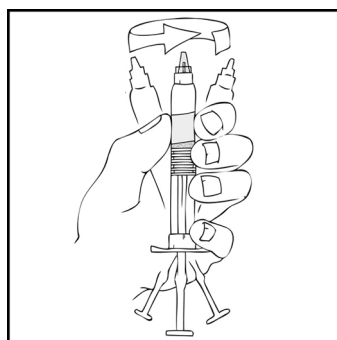


6. Apăsați **ușor și încet** tija, până când cele două pistoane din interiorul seringii preumplute se Țintănesc și tot solvenul este transferat în compartimentul superior care conține pulberea de ReFacto AF.

Notă: Pentru a preveni scurgerea lichidului prin vârful seringii, nu apăsați prea tare tija.

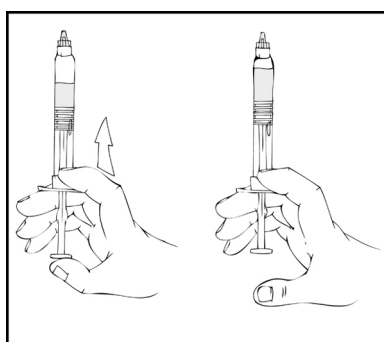


7. Ținând în continuare seringă preumplută în poziție verticală, rotiți-o **ușor** de câteva ori, până când pulberea se dizolvă.



Verificați dacă soluția finală prezintă particule vizibile sau modificarea culorii. Soluția trebuie fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră. Soluția trebuie eliminată, dacă se observă particule vizibile sau modificarea culorii soluției.

8. Ținând în continuare seringă preumplută de ReFacto AF în poziție verticală, împingeți ușor tija pistonului, până când îndepărtați aerul din compartimentul superior, în cea mai mare parte, dar nu în totalitate.



Soluția de ReFacto AF trebuie administrată în decurs de trei ore fie după reconstituirea soluției, fie după îndepărtarea capacului gri de pe seringă preumplută.

Dacă nu veți utiliza soluția de ReFacto AF imediat, trebuie să păstrați seringă în poziție verticală, cu capacul de protecție albastru pentru aerisire montat pe seringă preumplută, până când sunteți pregătit pentru administrare. Soluția reconstituită se poate păstra la temperatura camerei maximum 3 ore. Dacă nu ați utilizat soluția în decurs de 3 ore, aruncați-o.

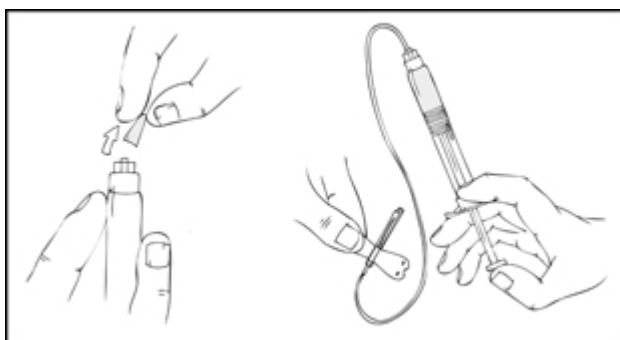
Administrarea (perfuzia intravenoasă)

Medicul dumneavoastră sau alt profesionist din domeniul sănătății trebuie să vă arate cum se administrează ReFacto AF. Odată ce ați învățat cum să vă administrați singur perfuzia, puteți urma instrucțiunile din acest Prospect.

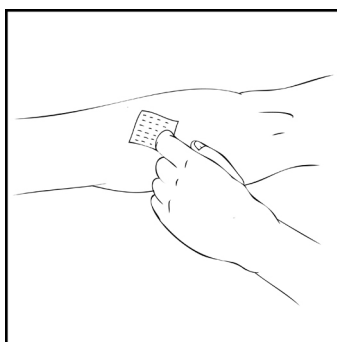
ReFacto AF se administrează intravenos după reconstituirea pulberii cu solventul (clorură de sodiu 0,9%). După reconstituire, trebuie să verificați înainte de administrare dacă ReFacto AF prezintă particule vizibile sau modificarea culorii.

Dacă medicul sau alt profesionist din domeniul sănătății nu vă recomandă altfel, pentru administrarea ReFacto AF trebuie utilizat setul de perfuzie inclus în această trusă.

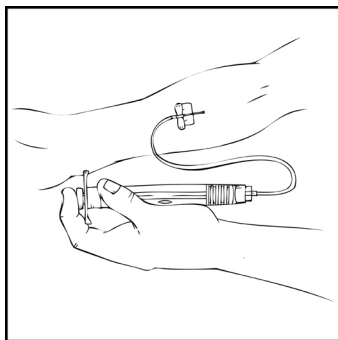
1. Îndepărtați capacul de protecție albastru pentru aerisire și atașați ferm setul de perfuzie din dotare la seringă preumplută ReFacto AF.



2. Aplicați un garou și pregătiți locul de injectare, ștergând cu atenție pielea cu unul dintre tamponurile cu alcool furnizate în trusă.



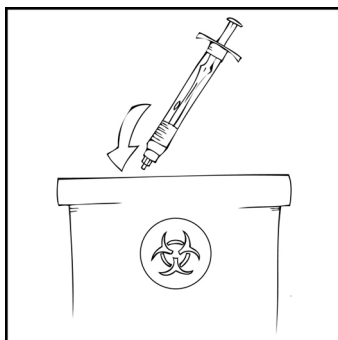
3. Îndepărtați capacul de protecție al acului și introduceți în venă acul de tip fluture al setului de perfuzie, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către alt profesionist din domeniul sănătății. Îndepărtați garoul. Medicamentul ReFacto AF reconstituit trebuie injectat intravenos pe durata a câteva minute. Este posibil ca medicul dumneavoastră să modifice viteza de injectare recomandată pentru a mări gradul dumneavoastră de confort în timpul administrării. Discutați modul de administrare intravenoasă cu medicul dumneavoastră sau cu un alt profesionist din domeniul sănătății. Nu încercați să vă administrați singur injecția dacă nu ați fost instruit corespunzător.



Soluția reconstituită de ReFacto AF nu trebuie administrată în același tub sau recipient cu alte medicamente.

4. După administrarea ReFacto AF, îndepărtați setul de perfuzie și aruncați-l. Cantitatea de medicament rămasă în setul de perfuzie nu afectează tratamentul.

Notă: Vă rugăm să eliminați, într-un recipient adecvat pentru eliminarea deșeurilor medicale, orice cantitate de soluție rămasă neutilizată, seringă preumplută goală și dispozitivele medicale utilizate, deoarece acestea ar putea răni alte persoane în cazul în care nu sunt eliminate corespunzător.



Este recomandat ca la fiecare utilizare să rețineți numărul lotului de pe eticheta seringii preumplute de ReFacto AF. Puteți utiliza eticheta detașabilă de pe seringă preumplută de ReFacto AF pentru a înregistra numărul lotului.

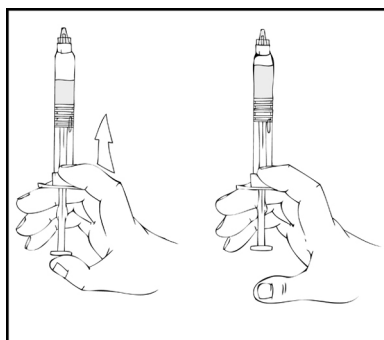
Instrucțiuni suplimentare:

Reconstituirea ReFacto AF din mai multe seringi preumplute, într-o seringă de 10 ml sau mai mare, cu adaptor luer (seringile de 10 ml sau mai mari, cu adaptor luer nu sunt incluse).

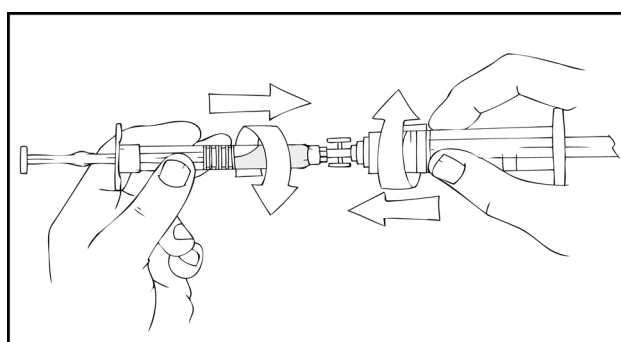
Instrucțiunile de mai jos se referă la utilizarea mai multor seringi preumplute de ReFacto AF cu o seringă de 10 ml sau mai mare, cu adaptor luer.

1. Reconstituiți toate seringile preumplute ReFacto AF conform instrucțiunilor prezentate mai sus în indicațiile de reconstituire (a se vedea Reconstituire și mod de administrare).

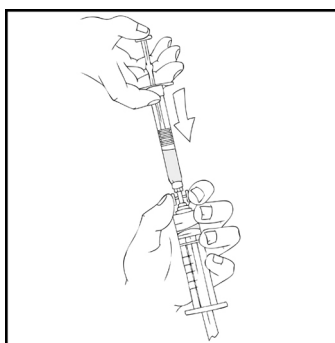
Ținând seringă preumplută de ReFacto AF în poziție verticală, împingeți ușor tija pistonului, până când îndepărtați aerul din compartimentul medicamentului, în cea mai mare parte, dar nu în totalitate.



2. Scoateți conectorul luer-luer pentru seringă din ambalajul său (conectoarele luer-luer pentru seringi nu sunt incluse).
3. Conectați o seringă sterilă de 10 ml sau mai mare, cu adaptor luer la unul dintre orificiile conectorului și seringă preumplută ReFacto AF la celălalt orificiu al conectorului.

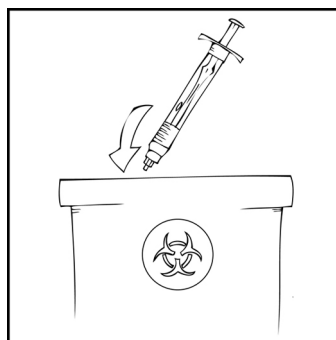


4. Ținând seringă preumplută ReFacto AF deasupra, apăsați ușor pistonul până când conținutul este transferat în seringă de 10 ml sau mai mare, cu adaptor luer.



5. Îndepărtați seringă preumplută ReFacto AF goală și repetați procedurile 3 și 4 descrise mai sus pentru alte seringi reconstituite suplimentar.
6. Îndepărtați conectorul luer-luer de pe seringă de 10 ml sau mai mare cu adaptor luer și atașați setul de perfuzie, conform celor descrise mai sus în indicațiile de administrare ale seringii preumplute [a se vedea Administrarea (perfuzia intravenoasă)].

Notă: Vă rugăm să eliminați, într-un recipient adecvat pentru eliminarea deșeurilor medicale, orice cantitate de soluție rămasă neutilizată, seringă preumplută goală și dispozitivele medicale utilizate, deoarece acestea ar putea răni alte persoane în cazul în care nu sunt eliminate corespunzător.



Dacă utilizați mai mult ReFacto AF decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să utilizați ReFacto AF

Nu încetați să utilizați ReFacto AF fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Dacă apar **reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), perfuzia **trebuie oprită imediat**. Trebuie să **vă adresați imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre următoarele simptome precoce de reacții alergice:

- erupție trecătoare pe piele, urticarie, bășici, senzație de mâncărime generalizată
- umflarea buzelor și a limbii
- dificultate în respirație, respirație șuierătoare, senzație de constricție în piept
- stare generală de rău
- amețală și pierderea conștienței

Simptomele severe, incluzând dificultate în respirație și senzație (inevitabilă) de leșin, necesită imediat tratament de urgență. Reacțiile alergice (anafilactice) severe, bruște sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

Apariția inhibitorului

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 pacienți); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul este de aproximativ 1 din 100 pacienți. Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- apariția inhibitorului la pacienți care nu au fost niciodată tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII
- dureri de cap

- tuse
- dureri articulare
- febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- sângerări
- apariția inhibitorului la pacienți care au fost tratați anterior cu medicamente care conțin factor VIII (aproximativ 1 din 100 persoane)
- amețelă
- poftă de mâncare scăzută, diaree, vărsături, dureri de stomac, greață
- urticarie, erupții trecătoare pe piele, senzație de mâncărime la nivelul pielii
- dureri musculare
- frisoane, reacții la locul de introducere a cateterului
- anumite analize de sânge pot arăta o creștere a anticorpilor la factorul VIII

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacții alergice severe
- amorțeală, somnolență, tulburări de gust
- dureri în piept, bătăi rapide ale inimii, palpitații
- tensiune arterială mică, durere și înroșire de-a lungul venelor, asociate cu prezența unui cheag de sânge, înroșire a feței
- dificultăți la respirație
- transpirații excesive
- slăbiciune, reacții la locul de injectare, inclusiv durere
- creștere ușoară a enzimelor cardiace
- creștere a valorilor enzimelor ficatului, creșterea a valorii bilirubinei

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ReFacto AF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii preumplute după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela, pentru a preveni deteriorarea seringii preumplute.

Pentru confortul dumneavoastră, medicamentul poate fi scos de la frigider, la temperatura camerei (cel mult 25°C), pentru o perioadă unică de maximum 3 luni. La sfârșitul acestei perioade de păstrare la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie pus înapoi la frigider, ci trebuie utilizat sau aruncat. Notați pe cutie data la care siringa preumplută ReFacto AF a fost scoasă de la frigider și lăsată la temperatura camerei (cel mult 25°C).

A se păstra siringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Utilizați soluția reconstituită imediat sau în decurs de 3 ore de la reconstituire sau de la îndepărtarea capacului gri.

Soluția va fi limpede până la ușor opalescentă și incoloră. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ReFacto AF

- Substanța activă este moroctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant). Fiecare seringă preumplută de ReFacto AF conține o cantitate nominală de 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI moroctocog alfa.
- Seringa preumplută este prevăzută cu solvent [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] pentru reconstituirea moroctocog alfa. Celelalte componente sunt zahăr, clorură de calciu dihidrat, L-histidină, polisorbat 80 și clorură de sodiu.
- După reconstituirea cu solventul prevăzut [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)], soluția injectabilă preparată conține fie 62,5, 125, 250, 500, respectiv, 750 UI de moroctocog alfa per ml (pe baza concentrației de moroctocog alfa, și anume 250, 500, 1000, 2000, respectiv, 3000 UI).

Cum arată ReFacto AF și conținutul ambalajului

ReFacto AF este furnizat sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă într-o seringă preumplută care conține pulberea de ReFacto AF în compartimentul superior și solventul [soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] în compartimentul inferior.

Ambalajul ReFacto AF conține:

- 1 seringă preumplută care conține 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI de moroctocog alfa sub formă de pulbere și solvent, 4 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru reconstituire
- 1 tijă a pistonului
- 1 capac de protecție albastru pentru aerisire
- 1 set de perfuzare steril
- două tampoane cu alcool medicinal
- 1 platură
- 1 bucată de tifon

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s.r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 526 100

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 678 5800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal

Lda

Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS
BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>