

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa  
ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa  
ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa  
ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa  
ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 62,5 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 125 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 250 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 500 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 250 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 62,5 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 500 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 125 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 1000 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 250 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 2000 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 500 IU moroktokogialfaa.

### ReFacto AF 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää nimellisesti 3000 IU\* moroktokogialfaa\*\*.

Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää noin 750 IU moroktokogialfaa

\*Teho (IU, kansainvälinen yksikkö) on määritetty käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenista määrittystä. ReFacto AF -valmisteen spesifinen aktiivisuus on 7600–13 800 IU/mg proteiinia.

\*\*Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluissa. Moroktokogialfa on glykoproteiini, jossa on 1 438 aminohappoa järjestyksessä, joka on verrattavissa tekijän VIII 90 + 80 kDa:n muotoon (ts. B-domeeni poistettu), ja translaation jälkeiset modifikaatiot ovat verrattavissa plasmasta eristettyyn molekyyliin.

ReFacto-valmisteen valmistusmenetelmää muutettiin niin, että soluviljelyprosessissa, puhdistuksessa ja lopullisessa valmisteessa ei ole lainkaan eksogeenista ihmis- tai eläinproteiinia. Samalla nimi muutettiin ReFacto AF:ksi.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen 1,23 mmol (29 mg) natriumia injektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### **3. LÄÄKEMUOTO**

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen/luonnonvalkoinen kakku/kuiva-aine.

Kirkas, väritön liuotin.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa.

Valkoinen/luonnonvalkoinen kakku/kuiva-aine esitäytetyn ruiskun yläkammiossa.

Kirkas, väritön liuotin esitäytetyn ruiskun alakammiossa.

### **4. KLIINiset TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Verenvuotojen hoitoon ja ennaltaehkäisyyn potilailla, joilla on hemofilia A (synnynnäinen tekijä VIII:n puutos).

ReFacto AF sopii aikuisten ja kaikenikäisten lasten, myös vastasyntyneiden hoitoon.

ReFacto AF ei sisällä von Willebrand -tekijää ja niin ollen ei ole tarkoitettu von Willebrandin taudin hoitoon.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoito tulee aloittaa hemofilia A:n hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

##### Hoidon seuranta

Hoidon aikana on suositeltavaa määrittää annettava annos ja infuusiotiheys asianmukaisella menetelmällä mitattujen tekijä VIII:n tasojen perusteella. Potilaiden vaste tekijä VIII:lle on yksilöllinen, jolloin tekijä VIII:n saanto ja puoliintumisaika vaihtelevat. Painon mukaan määritetty annos saattaa vaatia tarkistusta alipainoisilla tai ylipainoisilla potilailla. Erityisesti suurissa leikkauksissa korvaushoidon tarkka seuranta hyytymismääritysten avulla (tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa) on välttämätöntä.

Potilaan tekijä VIII-aktiivisuuden seurantaan ReFacto AF -hoidon aikana suositellaan käytettävän kromogeenista määritystä. Kun potilaiden verinäytteiden tekijä VIII:n aktiivisuusmäärittäminen

käytetään tromboplastiiniaikaan (aPPT) perustuvaa yksivaiheista in vitro -hyytymismäärittystä, voivat plasman tekijä VIII:n aktiivisuustuloksiin vaikuttaa merkittävästikin määrittämisessä käytettävät aPTT-reagenssi ja viitestandardi. Tämän lisäksi aPTT-menetelmään perustuvalla yksivaiheisella hyytymismäärittämisellä saadut tulokset saattavat erota huomattavasti kromogeenisellä määrittämisellä saaduista tuloksista. Yksivaiheisen hyytymismäärittämis tulokset ovat tavallisesti 20–50 % pienempiä kuin kromogeenisen substraattimäärittämis tulokset. Tätä vaihtelua voidaan korjata käyttämällä ReFacto AF -valmisteen laboratoriestandardia (ks. kohta 5.2). Tämä on erityisen tärkeää, jos määrittämis suorittava laboratorio vaihtuu tai määrittämisessä käytettävät reagenssit vaihtuvat.

### Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä VIII:n vajauksen vaikeusasteesta, vuotokohdasta ja vuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta. Käytettävät annokset tulee säätää potilaan kliinisen tilan mukaan. Inhibiittorin läsnä ollessa saatetaan tarvita suurempia annoksia tai asianmukaista spesifistä hoitoa.

Tekijä VIII:n annosteltu määrä on ilmaistu kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat verrannollisia nykyisten WHO:n tekijä VIII:n tuotteiden standardien kanssa. Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa on ilmaistu joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kansainväliseen tekijä VIII:n standardiin plasmassa). Yksi IU tekijä VIII -aktiivisuutta vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Euroopan ulkopuolella on hyväksytty käyttöön myös toinen moroktokogialfavalmistee, jonka aktiivisuus on erilainen. Valmisteen aktiivisuus on kalibroitu WHO:n kansainvälisen standardin mukaisesti yksivaiheisella hyytymismäärittämisellä. Valmisteen kauppanimi on XYNTHA. XYNTHA-valmisteen ja ReFacto AF -valmisteen aktiivisuuden määrittämisessä on käytetty eri menetelmiä, minkä seurauksena 1 kansainvälinen yksikkö (IU) XYNTHA-valmistetta (aktiivisuus kalibroitu yksivaiheisella määrittämisellä) vastaa noin 1,38 IU:ta ReFacto AF -valmistetta (aktiivisuus kalibroitu kromogeenisellä määrittämisellä). Jos normaalisti XYNTHA-hoitoa käyttävälle potilaalle määrätään ReFacto AF -valmistetta, hoitava lääkäri voi harkita annostussuositusten muuttamista tekijä VIII:n saannon perusteella.

Hemofilia A -potilaita tulee kehottaa pitämään matkojen aikana mukanaan kulloisenkin hoito-ohjelmansa mukaisesti riittävä määrä tekijä VIII -valmistetta mahdollisen hoitotarpeen varalta. Potilaita tulee myös kehottaa ottamaan yhteys heitä hoitavaan terveydenhoidon ammattilaiseen ennen matkaa.

### Hoito tarvittaessa

Kokemusperäisesti on havaittu, että yksi IU tekijä VIII:a painokiloa kohti nostaa plasmatekijä VIII:n aktiivisuutta 2 IU:lla/dl. Tarvittava tekijä VIII-annos lasketaan käyttämällä seuraavaa kaavaa:

Tarvittava määrä (IU) = potilaan paino (kg) x haluttu tekijä VIII:n nousu (% tai IU/dl) x 0,5 (IU/kg per IU/dl), jossa 0,5 IU/kg per IU/dl kuvaa käänteisarvoa yleisesti havaitusta saannosta tekijä VIII -infuusioiden jälkeen.

Annettavalla annoksella ja annostiheydellä on aina pyrittävä yksilökohtaiseen kliiniseen tehokkuuteen.

Jos ilmenee seuraavanlaisia vuototapahtumia, tekijä VIII:n aktiivisuuden ei tule laskea alle annettujen plasmatasojen (%:na normaalista tai IU/dl:nä) vastaavan periodin aikana. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostusohjeena verenvuodoissa ja leikkauksissa:

<b>Vuotoaste/ Leikkaustyyppi</b>	<b>Tarvittava tekijä VIII:n taso (% tai IU/dl)</b>	<b>Annostiheys (tunnit)/ Hoidon kesto (vuorokaudet)</b>
<b>Verenvuoto</b>		
Varhaisvaiheen hemartroosit, lihaskudoksen tai suun vuodot	20–40	Toistetaan 12–24 tunnin välein. Vähintään 1 vrk, kunnes vuotoon liittyvä kipu on ohi tai vuoto parantunut.
Laaja-alaisemmat hemartroosit, lihaskudoksen vuodot tai hematoomat	30–60	Infuusio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 vrk:n ajan tai kauemmin kunnes kipu ja akuutti toimintakyvyttömyys poissa.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes uhka on väistynyt.
<b>Leikkaus</b>		
Pienet leikkaukset mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 vrk:n ajan, kunnes haava parantunut.
Suuret leikkaukset	80–100 (pre- ja postoperatiivinen)	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes haava on parantunut riittävästi, sen jälkeen vielä vähintään 7 vrk:n hoito, jotta tekijä VIII aktiivisuus pysyy 30–60 %:ssa (IU/dl).

### Profylaksia

Vaikeaa hemofilia A:ta sairastaville potilaille verenvuodon estämiseksi annettavassa pitkäaikaisessa estohoidossa tavallisin annos on 20–40 IU tekijä VIII:a painokiloa kohti 2–3 vuorokauden välein. Joissakin tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voivat tätä lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset olla tarpeen.

### Pediatriiset potilaat

Kun pienille (alle 6-vuotiaille) lapsille annetaan ReFacto AF -hoitoa, on pidettävä mielessä, että nämä lapset saattavat tarvita suhteessa suurempia annoksia kuin aikuiset ja vanhemmat lapset (ks. kohta 5.2).

### Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut 65-vuotiaita tai sitä vanhempia tutkittavia. Yleisesti ottaen iäkkäiden annostelu on määritettävä yksilöllisesti.

### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole selvitetty annoksen säätämistä munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa.

## Antotapa

Laskimoon.

ReFacto AF annetaan useita minuutteja kestäväenä laskimoinfuusiona sen jälkeen, kun kylmäkuivattu kuiva-aine on liuotettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuottimeen, liuosta varten (mukana). Antonopeus määräytyy potilaan tuntemusten mukaan niin ettei injektio aiheuta liikaa epämukavuutta. Asianmukaista opastusta suositellaan silloin, kun valmisteen antaa muu kuin terveydenhuollon ammattilainen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteen kohdassa 6.1 mainituille muille aineosille.

Tunnettu allerginen reaktio hamsterin proteiinille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

On erittäin suositeltavaa, että aina potilaalle ReFacto AF -valmistetta annettaessa, hänen asiakirjoihinsa kirjataan pakkauksessa mainittu valmisteen kauppanimi ja eränumero, jotta potilaan ja lääkevalmisteen eränumeron välinen yhteys säilyy. Potilaat voivat kiinnittää yhden injektiopullon tai esitäytetyn ruiskun kyljessä olevista etiketitarroista kalenteriinsa kirjatakseen valmisteen eränumeron ylös tai raportoidakseen jonkin haittavaikutuksen.

#### Yliherkkyys

Allergisia yliherkkyysreaktioita on havaittu Refacto AF -valmisteen käytön yhteydessä. Lääkevalmiste sisältää pienen määrän hamsterin proteiineja. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita tulee neuvoa keskeyttämään lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin. Potilaille täytyy kertoa yliherkkyysreaktioiden varhaisoireista (mukaan lukien nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuna, hypotensio) ja anafylaksiasta.

Mahdollisen sokin yhteydessä on noudatettava sokin standardihoito-ohjelmaa.

#### Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta se säilyy koko elämän ajan, vaikka riski onkin melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Alhainen titteri aiheuttaa pienemmän riittämättömän kliinisen vasteen riskin kuin korkean titterin inhibiittorit.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea

inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkeiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiliasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

### Ilmoitukset tehottomuudesta

ReFacto-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen tultua markkinoille on ilmoitettu tehottomuutta, lähinnä potilailla, jotka saivat lääkettä estohoitona. ReFacto-valmisteen ilmoitetun tehottomuuden on kuvattu ilmenneen verenvuotona kohdeniveliin, verenvuotona uusiin niveliin ja potilaan subjektiivisena tuntemuksena, että uusi verenvuoto on alkanut. ReFacto AF -hoitoa määrättäessä on tärkeää titrata hyytymistekijätaso potilaskohtaisesti ja seurata sitä asianmukaisen hoitovasteen varmistamiseksi (ks. kohta 4.8).

### Kardiovaskulaariset tapahtumat

Kardiovaskulaarisen tapahtuman riski saattaa kasvaa niiden tekijä VIII -korvaushoitoa saavien potilaiden kohdalla, joilla on todettu jo ennestään kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

### Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos pysyvän sentraalisen laskimokatetrin käyttö on välttämätöntä, siihen liittyvien komplikaatioiden riski täytyy ottaa huomioon. Komplikaatioita ovat muun muassa paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrikohdan tromboosi (ks. kohta 4.8).

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,23 mmol (29 mg) natriumia yhtä käyttöönvalmistettua kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rekombinantti hyytymistekijä VIII -valmisteiden yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoitettu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Lisääntymistä koskevia eläinkokeita ei ole tehty tekijä VIII:lla, joten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole saatavissa. Tästä johtuen, tekijä VIII:a tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana ainoastaan, jos se on selvästi indisoitu.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ReFacto AF -hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

ReFacto-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu silloin tällöin allergia- tai yliherkkyysoireita (esim. angioedeemaa, pistoskohdan poltetta ja kirvelyä, vilunväreitä, punoitusta, yleistynyttä urtikariaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, matalaa verenpainetta, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, puristavaa tunnetta rintakehässä, kihelmöintiä, oksentelua, vinkuvaa hengitystä), jotka voivat joissakin tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiin, johon liittyy sokki (ks. kohta 4.4).

ReFacto AF saattaa sisältää hyvin pieniä määriä hamsterin proteiinia. Vasta-aineita hamsterin proteiineille on havaittu hyvin harvoin, mutta niillä ei ollut kliinisiä seuraamuksia. ReFacto-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa kiinanhamsterin munasarjasolujen vastaiset vasta-ainetitterit olivat koholla 20:llä (18 %) aiemmin hoidetuista 113:sta potilaasta, mutta tällä ei ollut mitään selkeitä kliinisiä vaikutuksia.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII-hoitoa, kuten Refacto AF -hoitoa. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se saattaa näkyä riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (elinjärjestelmäluokka [SOC] ja Preferred Term -taso) mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joista on raportoitu ReFacto- ja ReFacto AF -valmisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin hoidosta johtuviin haittatapahtumiin, joista on raportoitu yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa on ollut 765 tutkittavaa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleinen <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinainen <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio (aiemmin hoitamattomilla potilailla)*		Tekijä VIII:n inhibitio (aiemmin hoidetuilla potilailla)*
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Perifeerinen neuropatia; uneliaisuus; makuhäiriö
Sydän			Angina pectoris; takykardia; sydämentykytys
Verisuonisto		Verenvuoto; verenpurkaumat	Hypotensio; tromboflebiitti; punoitus
Hengityselimet, rinta-kehä ja välikarsina	Yskä		Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		Ripuli; oksentelu; vatsakipu; pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma; kutina; ihottuma	Voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Vilunväreet; laskimokatettrin pistoskohdan reaktio	Voimattomuus; pistoskohdan reaktiot; pistoskohdan kipu; pistoskohdan tulehdus

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>
Tutkimukset		Positiivinen vasta-ainekoe; positiivinen tekijä VIII:n vasta-ainekoe	ASAT-arvojen suureneminen; ALAT-arvojen suureneminen; veren bilirubiinipitoisuuksien suureneminen; veren CK-arvojen suureneminen

\* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita

### Pediatriset potilaat

11-vuotiaalla potilaalla raportoitiin yksi kystatapaus ja 13-vuotiaalla potilaalla yksi sekavuudeksi kuvattu tapaus, joiden ilmoitettiin olevan mahdollisesti yhteydessä ReFacto AF -hoitoon.

ReFacto AF -hoidon turvallisuutta arvioitiin tutkimuksissa, joihin osallistui sekä aiemmin hoidettuja aikuisia että aiemmin hoidettuja lapsia ja nuoria (yhdessä tutkimuksessa n = 18, ikä 12–16 vuotta, tukitutkimuksessa n = 49, ikä 7–16 vuotta), joissa 7–16-vuotiailla lapsilla hättävien vaikutusten esiintymistiheys vaikutti olevan suurempi kuin aikuisilla. Hoidon turvallisuudesta lapsilla on saatu lisäkokemusta tutkimuksissa, joihin osallistui sekä aiemmin hoidettuja (n = 18, ikä < 6 vuotta, ja n = 19, ikä 6 – < 12 vuotta) että aiemmin hoitamattomia (n = 23, ikä < 6 vuotta) potilaita. Saatujen tulosten mukaan hoidon turvallisuusprofiili lapsipotilailla on samankaltainen kuin aikuispotilailla havaittu.

### Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–hättävien tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostusoireista ei ole ilmoitettu rekombinantti hyytymistekijä VIII -valmisteiden käytön yhteydessä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä VIII.  
 ATC-koodi B02BD02.

ReFacto AF sisältää rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (moroktokogialfa), jonka B-domeeni on poistettu. Kyseessä on 1 438 aminohaposta koostuva glykoproteiini, jonka likimääräinen molekyyli massa on 170 000 Da. ReFacto AF -valmisteen funktionaaliset ominaisuudet ovat verrattavissa endogeeniseen tekijä VIII:aan. Tekijä VIII:n aktiivisuus on paljon tavallista vähäisempi hemofilia A -potilailla ja siksi korvaushoito on tarpeen.

Hemofiliaa sairastavalle potilaalle infusoituna tekijä VIII sitoutuu potilaan verenkierrassa olevaan von Willebrand -tekijään.

Aktivoitu tekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina nopeuttaen tekijä X:n muuntumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini puolestaan muuttaa fibrinogeenin fibriniiniksi, jolloin muodostuu hyytymä. Hemofilia A on sukupuoleen kytkeytynyt perinnöllinen veren hyytymishäiriö, jossa tekijä VIII:C:n tason alhaisuus aiheuttaa runsasta vuotoa niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin joko spontaanisti tai tapaturman tai leikkausvaurion aiheuttamana. Korvaushoidon avulla tekijä VIII:n taso plasmassa nousee, mikä mahdollistaa tilapäisesti tekijävajeen sekä vuototaipumuksen tilapäisen korjauksen.

### Kliininen teho

Seuraavan taulukon tiedot liittyvät ReFacto AF -tutkimuksiin osallistuneisiin < 12-vuotiaisiin potilaisiin, joista osaa ei ollut hoidettu aiemmin ja osaa oli hoidettu aiemmin.

Pediatrisia potilaita koskevat käyttö- ja tehotiedot

	<b>Aiemmin hoidetut potilaat &lt; 6 vuotta</b>	<b>Aiemmin hoidetut potilaat 6 – &lt; 12 vuotta</b>	<b>Aiemmin hoitamattomat potilaat &lt; 6 vuotta</b>
Painoon perustuva annos (IU/kg)/ profylaktinen infuusio <sup>a</sup> , mediaani (min., maks.)	N = 14 36 IU/kg (28, 51)	N = 13 32 IU/kg (21, 49)	N = 22 46 IU/kg (17, 161)
Vuosittainen vuototapausten määrä kaikilla tutkittavilla <sup>b</sup> , mediaani (min., maks.)	--	--	N = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Vuosittainen vuototapausten määrä tutkittavilla, jotka ilmoittivat lähtötilanteessa käyttävänsä hoitoa tarvittaessa <sup>c</sup> , mediaani (min., maks.)	N = 5 41, 47 (1,6; 50,6)	N = 9 25, 22 (0,0; 46,6)	--
Vuosittainen vuototapausten määrä tutkittavilla, jotka ilmoittivat lähtötilanteessa käyttävänsä ennaltaehkäisevää hoitoa <sup>c</sup> , mediaani (min., maks.)	N = 13 1,99 (0,0, 11,2)	N = 9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Painoon perustuva annos (IU/kg)/ hoitoa vaatinut vuototapaus, mediaani (min., maks.)	N = 13 35 IU/kg (28, 86)	N = 14 33 IU/kg (17, 229)	N = 21 55 IU/kg (11, 221)
%:a vuodoista hoidettu onnistuneesti ≤ 2 infuusiolla	98,7 %	98,8 %	96,7 %

<sup>a</sup> Tutkimuksen aikana annettu ReFacto AF -annos ja antotiheys määräytyivät tutkijan harkinnan ja paikallisen hoitokäytännön mukaan.

<sup>b</sup> Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa tutkittavien ei tarvinnut käyttää ennaltaehkäisevää hoitoa säännöllisesti ja keskeytyksettä; tästä huolimatta yhtä tutkittavaa lukuun ottamatta (tarpeenmukainen hoito) suurin osa tutkittavista sai profylaktisia infusioita. Moni tutkittava sai infusioita aluksi tarvittaessa, mutta vaihtoi tutkimukseen osallistumisaikana ennaltaehkäisevään hoitoon; jotkut tutkittavat saivat profylaktisia infusioita vain satunnaisesti.

<sup>c</sup> Aiemmin hoidetuilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa tutkittavat ilmoittivat lähtötilanteessa tekijä VIII -hoitomuotonsa (ennaltaehkäisevä hoito tai hoito tarvittaessa), mutta tutkimukseen osallistuminen ei edellyttänyt samassa hoitomuodossa pysymistä. Tutkimuksen aikana annettu ReFacto AF -annos ja antotiheys määräytyivät tutkijan harkinnan ja paikallisen hoitokäytännön mukaan.

Huomattakoon, ettei vuosittainen vuototapausten määrä ole vertailukelpoinen eri hyytymistekijäkonsentraattien eikä eri kliinisten tutkimusten välillä.

## Siedätyshoito – immunotoleranssin indusoiminen (ITI)

Tietoja siedätyshoidosta on kerätty hemofilia A -potilaista, joille oli kehittynyt inhibiittori tekijä VIII:lle. ReFacto-valmisteen pivotaalitutkimuksessa aiemmin hoitamattomien potilaiden siedätyshoitotiedot tarkistettiin 25 potilaan osalta (15 korkea titteriä, 10 matalaa titteriä), joista 20 potilaalla inhibiittorititteri laski arvoon < 0,6 BU/ml. Näistä potilaista 11 potilaalla 15:stä oli aluksi korkea titteri ( $\geq 5$  BU/ml) ja 9 potilaalla 10:stä oli matala titteri. Niistä 6 potilaasta, joille kehittyi matalan titterin inhibiittori mutta jotka eivät saaneet siedätyshoitoa, 5:n titteri laski samalla lailla. Pitkän aikavälin tuloksia ei ole saatavilla.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Alla olevassa taulukossa esitetään tiedot ReFacto-valmisteen farmakokineettisistä ominaisuuksista. Ne ovat peräisin ReFacto-valmisteella ja plasmaperäisellä FVIII -konsentraatilla tehdystä vaihtovuoroisesta tutkimuksesta, jossa käytettiin kromogeenista substraattianalyysia (ks. kohta 4.2) ja johon osallistui 18 aiemmin hoidettua potilasta.

Arviot ReFacto-valmisteen farmakokineettisistä parametreista aiemmin hoidetuilla hemofilia A -potilailla			
Farmakokinetiikan parametri	Keskiarvo	Keskihajonta	Mediaani
AUC <sub>0-t</sub> (IU·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Saanto (FVIII:C:n suureneminen [IU/dl] annettua FVIII:tä kohti [IU/kg])	2,4	0,38	2,5

Lyhenteet: AUC<sub>t</sub> = plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue nollassa hetkestä viimeiseen hetkeen, jolloin pitoisuudet ovat mitattavissa; t<sub>1/2</sub> = puoliintumisaika; CL = puhdistuma; FVIII:C = FVIII-hyytymisaktiivisuus; MRT = keskimääräinen viipymisaika

Tutkimuksessa, jossa ReFacto AF -valmisteen, ReFacto-valmisteen ja FVIII:n aktiviteetin tehoa potilaan plasmassa mitattiin kromogeenisella menetelmällä, ReFacto AF -valmisteen osoitettiin olevan bioekvivalentti ReFacto-valmisteen kanssa. ReFacto AF -valmisteen ja edeltäjätuote ReFacto-valmisteen geometrinen pienimpien neliösummien keskiarvojen suhteet olivat saannolle 100,6 %, AUC<sub>t</sub>:lle 99,5 % ja AUC<sub>∞</sub>:lle (plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue nollassa hetkestä äärettömään) 98,1 %. ReFacto AF -valmisteen ja ReFacto-valmisteen geometrinen keskiarvojen vastaavat 90 % luottamusvälit olivat 80–125 % bioekvivalenssi-ikkunan sisällä. Tämä osoittaa ReFacto AF -valmisteen olevan bioekvivalentti ReFacto-valmisteen kanssa.

Vaihtovuoroisessa farmakokinetiikan tutkimuksessa määritettiin ReFacto AF -valmisteen farmakokineettiset parametrit lähtötilanteessa 25:llä aiemmin hoidetulla potilaalla ( $\geq 12$  vuotta), ja niitä seurattiin ReFacto AF -valmisteen 6 kk kestäneen jatkuvan annostelun jälkeen. 6 kk ajankohdan ja lähtötilanteen farmakokineettisten parametrien geometrinen pienimpien neliösummien keskiarvojen suhteet olivat saannolle 107 %, AUC<sub>t</sub>:lle 100 % ja AUC<sub>∞</sub>:lle 104 %. Näiden farmakokineettisten parametrien vastaavat 6 kk ja lähtötilanteen 90 % luottamusvälit olivat 80–125 % bioekvivalenssi-ikkunan puitteissa. Näin ollen ReFacto AF -valmisteen farmakokinetiikassa ei tapahdu ajasta riippuvaisia muutoksia.

Samassa tutkimuksessa mitattiin ReFacto AF -valmisteen ja vertailuvalmisteena käytetyn täyspitkän rekombinantin FVIII:n (FLrFVIII) komparaattorin lääketeho sekä potilaiden plasman FVIII-aktiiviteetti. Ne määritettiin keskuslaboratoriossa samalla yksivaiheisella hyytymisanalyysilla. Tutkimuksessa osoitettiin, että ReFacto AF ja FLrFVII olivat farmakokineettisesti ekvivalenteja 30:llä aiemmin hoidetulla ( $\geq 12$ -vuotiaalla) potilaalla.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla arvioitiin ReFacto-valmisteen farmakokinetiikkaa kromogeenisella testillä. Näiden potilaiden (n=59; mediaani-ikä  $10 \pm 8,3$  kk) keskimääräinen saanto viikolla 0 oli  $1,5 \pm$

0,6 IU/dl per IU/kg (vaihteluvälillä 0,2-2,8 IU/dl per IU/kg). Tämä oli alhaisempi kuin aiempaa ReFacto-hoitoa saaneilla potilailla, joilla viikon 0 keskimääräinen saanto oli  $2,4 \pm 0,4$  IU/dl per IU/kg (vaihteluvälillä 1,1 – 3,8 IU/dl per IU/kg). Aiemmin hoitamattomien potilaiden keskimääräinen saanto oli vakaa (5 käyntiä 2 vuoden aikana) ja vaihteli välillä 1,5-1,8 IU/dl per IU/kg. Aiemmin hoitamattomien potilaiden (44 potilasta) tietojen perusteella tehty populaatiofarmakokineettinen malli johti arvioon, että keskimääräinen puoliintumisaika on  $8,0 \pm 2,2$  tuntia.

ReFacto AF -tutkimuksessa, johon osallistui 19 aiemmin hoitamattomaa potilasta, saanto oli  $1,32 \pm 0,65$  IU/dl per IU/kg tutkimuksen alussa 17 lapsella, joiden ikä vaihteli 28 päivästä alle 2 vuoteen, ja 2 lapsella, joiden ikä oli 2 – < 6 vuotta, saanto oli 1,7 ja 1,8 IU/dl per IU/kg. Lukuun ottamatta inhibiittoritapauksia, keskimääräinen saanto pysyi vakaana ajan myötä (6 käyntiä 2 vuoden aikana) ja yksittäiset arvot vaihtelivat 0:sta (todettu inhibiittori) 2,7 IU:hun/dl per IU/kg.

Seuraavassa taulukossa on esitetty ReFacto AF 50 IU/kg -annoksen jälkeen todetut farmakokineettiset parametrit tutkimuksessa, johon osallistui 37 aiemmin hoitoa saanutta pediatriasta potilasta.

Tekijä VIII:n farmakokineettisten parametrien keskiarvot $\pm$ keskihajonta (SD) 50 IU/kg -kertaannoksen jälkeen pediatriisilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa		
Farmakokineettinen parametri	Tutkittavien lukumäärä	Keskiarvo <sup>a</sup> $\pm$ SD
Saanto, IU/dl per IU/kg		
Ikä < 6 vuotta	17	1,7 $\pm$ 0,4
Ikä 6 – < 12 vuotta	19	2,1 $\pm$ 0,8
C <sub>max</sub> , IU/ml <sup>b</sup>	19	0,9 (45)
AUC <sub>inf</sub> , IU·h/ml <sup>b</sup>	14	9,9 (41)
t <sub>1/2</sub> , h <sup>b</sup>	14	9,1 $\pm$ 1,9
CL, ml/h/kg <sup>b</sup>	14	4,4 (30)
V <sub>ss</sub> , ml/kg <sup>b</sup>	14	56,4 (15)

<sup>a</sup> Geometrinen keskiarvo (geometrinen variaatiokerroin, CV%) kaikkien osalta, paitsi aritmeettinen keskiarvo  $\pm$  SD inkrementaalisen saannon ja t<sub>1/2</sub>:n osalta.

<sup>b</sup> Vain potilaat, joiden ikä 6 – < 12 vuotta.

Lyhenteet: C<sub>max</sub> = suurin plasmassa mitattu pitoisuus; CV = variaatiokerroin; AUC<sub>inf</sub> = plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue nollahetkestä ekstrapoloituna päättymättömään aikaan; t<sub>1/2</sub> = terminaalinen puoliintumisaika; CL = puhdistuma; V<sub>ss</sub> = vakaan tilaan jakautumistilavuus.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tavanomaisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kuiva-aine

Sakkaroosi

Kalsiumklorididihydraatti

L-histidiini

Polysorbaatti 80

Natriumkloridi

#### Liutin

Natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Tämä koskee myös muita infuusionesteitä.

Vain mukana olevia infuusiovälineitä saa käyttää. Hoitohäiriöitä voi ilmaantua siksi, että ihmisen hyytymistekijä VIII kiinnittyy joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintaan.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Tuote voidaan ottaa kylmäsäilytyksestä kertaalleen enintään 3 kuukauden ajaksi huoneenlämpöön (korkeintaan 25 °C). Tämän huoneenlämmössä tapahtuneen säilytysajan päättyessä tuotetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen, vaan se täytyy käyttää tai hävittää.

### Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tunnin ajan korkeintaan 25 °C lämpötilassa.

### ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Valmiste ei sisällä säilytysainetta ja käyttövalmis neste tulee käyttää heti tai viimeistään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Valmiste ei sisällä säilytysainetta ja käyttövalmis neste tulee käyttää heti tai viimeistään 3 tunnin kuluessa valmistamisesta tai ruiskun kärjessä olevan harmaan korkin poistamisesta. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

### ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

### ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä valmiste ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

### ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

250 IU, 500 IU, 1000 IU tai 2000 IU kuiva-ainetta 10 ml (tyypin I lasia) injektiopullossa, jossa (butyyli-)korkki ja (alumiininen) repäisyseinetti, ja 4 ml liuotinta esitäytetyssä (tyypin I lasia) ruiskussa, jossa (butyyli-)mäntätulppa, (butyylinen) kärkikorkki ja steriili injektiopullon adapteri käyttöönvalmistusta varten, steriilit infuusiovälineet, puhdistuspyyhkeitä, laastari ja harsotaitos.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa

250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU tai 3000 IU kylmäkuivattua kuiva-ainetta esitäytetyn ruiskun (tyypin I lasia) yläkammiossa ja 4 ml liuotinta alakammiossa, butyylikuminen ruiskun mäntä ja suojus, männänvarsi kokoamiseen, polypropeeninen steriili venttiilikorkki ja steriilit infuusiovälineet, puhdistuspyyhkeitä, laastari ja harsotaitos.

Pakkauskoko: yksi.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiopullossa oleva kylmäkuivattu injektiokuiva-aine liuosta varten valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen pakkauksessa olevan esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotin [9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuos] käyttäen käyttöönvalmistukseen tarkoitettua injektiopullon steriiliä adapteria. Injektiopulloa on pyöritettävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Ks. pakkausselosteen kohdasta 3 lisäohjeet injektionesteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa varten.

Valmistamisen jälkeen liuos vedetään takaisin ruiskuun. Liuos on kirkas tai hiukan samea ja väritön. Liuos on hävitettävä, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, esitäytetty ruisku

Esitäytetyn ruiskun yläkammiossa oleva kylmäkuivattu injektiokuiva-aine valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen esitäytetyn ruiskun alakammion sisältämä liuotin [9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuos]. Esitäytettyä ruiskua on pyöritettävä varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Ks. pakkausselosteen kohdasta 3 lisäohjeet injektionesteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa varten.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen muodostuu kirkas tai hiukan samea ja väritön liuos. Liuos on hävitettävä, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttövalmis valmiste sisältää polysorbaatti 80:ta, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) vapautumista PVC-muovista (polyvinyylidikloridi). Tämä tulee ottaa huomioon valmisteen käyttöönvalmistuksessa ja annostelussa, myös silloin, kun käyttövalmista liuosta säilytetään PVC-astiassa. Kohdassa 6.3. annettujen suositusten tarkka noudattaminen on tärkeää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 13. huhtikuuta 1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. huhtikuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.9.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.