

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 250 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 62,5 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 500 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 125 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 1000 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 250 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 2000 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 500 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient nominaleme nt 250 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 62,5 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient nominaleme nt 500 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 125 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient nominaleme nt 1000 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 250 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient nominaleme nt 2000 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 500 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient nominaleme nt 3000 UI* de moroctocog alfa**.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 750 UI de moroctocog alfa.

* Le titre (exprimé en Unités Internationales) est déterminé par la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique de ReFacto AF est de 7600 à 13800 UI/mg de protéine.

** Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Moroctocog alfa est une glycoprotéine formée

de 1438 acides aminés avec une séquence comparable à la forme 90 + 80 kDa du facteur VIII (c'est à dire sans le domaine B) et des modifications post-traductionnelles similaires à celles de la molécule d'origine plasmatisque.

Le procédé de fabrication de ReFacto a été modifié afin d'éliminer toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale du procédé de culture cellulaire, de la purification, ou de la formulation finale ; et à cette occasion le nom de marque a été changé en ReFacto AF.

Excipient à effet notoire

Après reconstitution, 1,27 mmol (29 mg) de sodium par flacon ou seringue préremplie

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre et solvant pour solution injectable

Agglomérat/poudre blanche à presque blanche

Solvant limpide et incolore

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Agglomérat/poudre blanche à presque blanche dans le compartiment supérieur de la seringue préremplie

Solvant limpide et incolore dans le compartiment inférieur de la seringue préremplie

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ReFacto AF peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge, y compris chez le nouveau-né.

ReFacto AF ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie A.

Suivi du traitement

Au cours du traitement, un dosage approprié des taux de facteur VIII est conseillé pour choisir la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse à l'administration de facteur VIII, mesurée par la récupération et le temps de demi-vie, peut varier selon les patients. La posologie dépend du poids corporel, cependant chez les patients de faible poids ou en surcharge pondérale, un ajustement peut être nécessaire. Dans le cadre d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par l'analyse de la coagulation (activité plasmatisque du facteur VIII) est indispensable.

L'utilisation de la méthode chromogénique est recommandée quand un suivi de l'activité FVIII des patients est effectué au cours du traitement par ReFacto AF. Quand un dosage chronométrique en un temps basé sur l'analyse *in vitro* du temps de céphaline activée (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être affectés de manière significative par le type de réactifs TCA et le standard de référence utilisés dans l'analyse. Il peut aussi y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un dosage chronométrique en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique. Généralement, les résultats du dosage chronométrique en un temps sont inférieurs de 20 à 50 % à ceux du dosage chromogénique. Le standard ReFacto AF peut être utilisé pour corriger cette différence (voir rubrique 5.2). Ceci est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou des réactifs utilisés.

Posologie

La posologie et la durée de la thérapie de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Les doses à administrer doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient. Des doses supérieures ou un traitement spécifique approprié peuvent être nécessaires en présence d'un inhibiteur.

Le nombre d'unité de facteur VIII administré s'exprime en unités internationales (UI) par rapport à l'actuel standard OMS pour les facteurs VIII. L'activité facteur VIII plasmatique s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en UI (par rapport à un standard international pour le facteur VIII dans le plasma). Une UI d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Un autre moroctocog alfa approuvé en dehors de l'Europe, calibré avec le Standard International de l'OMS par dosage chronométrique en un temps, a un titre différent de celui approuvé en Europe ; le nom de marque de ce produit est XYNTHA. En raison de la différence des méthodes utilisées pour déterminer le titre de XYNTHA et de ReFacto AF, 1 UI de XYNTHA (calibré en un temps) correspond approximativement à 1,38 UI de ReFacto AF (calibré par dosage chromogénique). Si ReFacto AF est prescrit chez un patient habituellement traité par XYNTHA, le médecin traitant peut envisager un ajustement de la posologie sur la base des valeurs de récupération du facteur VIII.

Il est conseillé aux patients atteints d'hémophilie A partant en voyage d'emporter une quantité suffisante de facteur VIII correspondant à leur traitement actuel. Il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin traitant avant de voyager.

Traitement à la demande

L'estimation de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique en facteur VIII de 2 UI/dl. La dose nécessaire est calculée selon la formule suivante:

Nombre total d'UI à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl), où 0,5 UI/kg par UI/dl correspond à l'inverse de la récupération généralement observée après perfusions de facteur VIII.

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être orientées par l'efficacité clinique dans chaque cas individuel.

Dans le cas des situations hémorragiques suivantes, l'activité du facteur VIII ne doit pas diminuer en dessous des niveaux plasmatiques indiqués (en % par rapport à la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

Degré d'hémorragie Type de chirurgie	Activité facteur VIII à atteindre (% ou UI/dl)	Fréquences des doses (heures) Durée de traitement (jours)
Hémorragies		
Hémarthroses précoces et hémorragies musculaires ou saignements buccaux.	20-40	Répéter toutes les 12 à 24 h au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode de saignement comme indiqué par la douleur soit résolu ou la cicatrisation achevée.
Hémarthroses et hémorragies musculaires plus étendues, ou hématomes.	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 h pendant 3 – 4 jours, ou plus jusqu'à ce que la douleur et l'invalidité aiguë soient résolues.
Hémorragies menaçant le pronostic vital.	60-100	Répéter les injections toutes les 8 à 24h jusqu'à ce que la menace soit écartée.
Chirurgie		
Chirurgie mineure ; y compris les extractions dentaires.	30-60	Toutes les 24 h, au moins 1 jour jusqu'à ce que la cicatrisation soit achevée.
Chirurgie majeure	80-100 (pré et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate puis administrer le traitement pour au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité facteur VIII de 30 à 60% (UI/dl).

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme contre les épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, les doses usuelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, à intervalle de 2 à 3 jours. Dans certains cas, et particulièrement chez les jeunes patients, il peut être nécessaire d'administrer le produit à des intervalles plus courts ou d'augmenter les doses.

Population pédiatrique

Le traitement par ReFacto AF d'enfants plus jeunes (de moins de 6 ans) peut nécessiter une augmentation des posologies par rapport à celles utilisées chez les adultes et les enfants plus âgés (voir rubrique 5.2).

Population âgée

Les études cliniques n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, le choix du dosage pour les patients âgés doit être individualisé.

Insuffisance rénale ou hépatique

L'adaptation de la posologie chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée lors des essais cliniques.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

ReFacto AF est administré par perfusion intraveineuse sur plusieurs minutes, après reconstitution de la poudre lyophilisée pour préparations injectables avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) (fournie). La vitesse d'administration doit être adaptée au confort du patient.

Une formation adaptée est recommandée pour les personnes qui ne seraient pas des professionnels de santé amenées à administrer le produit.

Pour les instructions de reconstitution avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Les patients peuvent coller une des étiquettes détachables se trouvant sur le flacon ou la seringue préremplie afin de documenter le numéro de lot dans leur carnet ou pour notifier tout effet indésirable.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité ont été observées avec ReFacto AF. Le médicament contient des traces de protéines de hamster. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement leur traitement et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition mais il persiste toute la vie bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Cas de manque d'efficacité

Des cas de manque d'efficacité, principalement chez les patients traités en prophylaxie, ont été rapportés au cours des études cliniques et du suivi post-commercialisation de ReFacto. Les cas rapportés avec ReFacto ont été décrits en termes d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations cibles, d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations indemnes ou une impression subjective ressentie par le patient d'un début de nouveau saignement. Lors de la prescription de ReFacto AF, il est important de mesurer et surveiller le taux de facteur de chaque patient afin d'obtenir une réponse thérapeutique adéquate (voir rubrique 4.8).

Troubles cardio-vasculaires

Chez les patients présentant des risques cardio-vasculaires, le traitement de substitution avec le facteur VIII peut augmenter le risque cardio-vasculaire.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Après reconstitution, ce médicament contient 1,27 mmol (29 mg) de sodium par flacon ou seringue préremplie, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport quotidien recommandé (AQR) par l'OMS maximal de 2 g de sodium par adulte. Selon la masse corporelle du patient et la posologie de ReFacto AF, les patients peuvent recevoir plusieurs flacons ou seringues préremplies. Ceci doit être pris en compte si le patient suit un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les facteurs VIII de coagulation recombinants et d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le facteur VIII, il n'existe donc pas de données sur la fertilité. En raison de la rare fréquence de l'hémophilie A chez les femmes, aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. C'est pourquoi le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ReFacto AF n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure angioedème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées avec ReFacto, et peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère, y compris un choc (voir rubrique 4.4).

Des traces de protéines de hamster peuvent se trouver dans ReFacto AF. Très rarement, l'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster a été observée, mais sans aucune séquelle clinique. Dans une étude avec ReFacto, vingt des 113 (18 %) patients préalablement traités (PTPs) ont eu une augmentation du titre d'anticorps anti-CHO, sans retentissement clinique apparent.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ReFacto AF. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est en accord avec la classification MedDRA des systèmes d'organes (Classe de systèmes d'organes et niveau des termes préférentiels). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Le tableau indique les effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec ReFacto ou ReFacto AF. Les fréquences sont basées sur les événements indésirables apparus au cours du traitement toutes causes confondues dans les études cliniques regroupées, avec 765 sujets

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du FVIII – (PUPs)*		Inhibition du FVIII – (PTPs)*
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit	
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissement	Neuropathie périphérique ; somnolence ; dysgueusie
Affections cardiaques			Angine de poitrine ; tachycardie ; palpitations
Affections vasculaires		Hémorragies ; hématomes	Hypotension ; thrombophlébites ; rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Diarrhée ; vomissements ; douleurs abdominales ; nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire ; rash ; prurit	Hyperhydrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Frissons ; réaction liée à la présence d'un cathéter	Asthénie ; réaction au site d'injection ; douleur au site d'injection ; inflammation au site d'injection

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Investigations		Présence d'anticorps ; Présence d'anticorps anti-FVIII	Augmentation des ASAT, des ALAT, de la bilirubine sanguine et de la créatine phosphokinase sanguine

* Fréquence estimée d'après les études avec tous les facteurs VIII incluant des patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs = patients préalablement traités. PUPs = patients non préalablement traités.

Population pédiatrique

Un cas de kyste chez un patient de 11 ans et un épisode de confusion mentale chez un patient de 13 ans ont été rapportés comme potentiellement liés au traitement par ReFacto AF.

La sécurité de ReFacto AF a été évaluée au cours d'études ayant inclus des adultes préalablement traités ainsi que des enfants et des adolescents préalablement traités (n=18, âge 12-16 ans dans une étude et n=49, âge 7-16 ans dans une étude support), avec une tendance à une fréquence plus élevée des effets indésirables chez les enfants âgés de 7 à 16 ans comparativement aux adultes. Des données complémentaires portant sur la sécurité chez les enfants ont été accumulées via des études ayant inclus des patients préalablement traités (n=18 âgés de moins de 6 ans et n=19 âgés de 6 à < 12 ans) et non préalablement traités (n=23 âgés de < 6 ans) et ayant un profil de sécurité similaire à celui observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été reporté avec les facteurs VIII de coagulation recombinants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique ;
Code ATC : B02BD02

ReFacto AF contient un facteur VIII de coagulation recombinant délété du domaine B (morotocog alpha). Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 170000 daltons, composée de 1438 acides aminés. ReFacto AF a des caractéristiques fonctionnelles comparables à celles du facteur VIII endogène. L'activité facteur VIII est considérablement réduite chez les patients atteints d'hémophilie A, entraînant ainsi la nécessité d'un traitement substitutif.

Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, le facteur VIII se fixe sur le facteur Von Willebrand présent dans la circulation sanguine du patient.

Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et un caillot apparaît. L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, dû à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des saignements abondants au niveau des articulations, des muscles ou des organes

internes, soit spontanément soit suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à une thérapie de substitution, le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté, ce qui permet ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance au saignement.

Efficacité clinique

Les données présentées dans le tableau ci-dessous sont liées aux données relatives aux PUPs et aux PTPs issues des études ReFacto AF chez les patients < 12 ans.

Résultats portant sur la consommation de FVIII et l'efficacité dans la population pédiatrique

	PTPs < 6 ans	PTPs de 6 à < 12 ans	PUPs < 6 ans
Dose pondérale (UI/kg) par perfusion prophylactique ^a	N=14	N=13	N=22
Médiane (min ; max)	36 UI/kg (28 ; 51)	32 UI/kg (21 ; 49)	46 UI/kg (17 ; 161)
TAH global tous sujets confondus ^b	--	--	N=23 3,17 (0,0 ; 39,5)
TAH global pour les sujets ayant rapporté avoir reçu un traitement à la demande à l'inclusion ^c	N=5	N=9	--
Médiane (min ; max)	41,47 (1,6 ; 50,6)	25,22 (0,0 ; 46,6)	
TAH global pour les sujets ayant rapporté avoir reçu un traitement prophylactique à l'inclusion ^c	N=13	N=9	--
Médiane (min ; max)	1,99 (0,0 ; 11,2)	5,55 (0,0 ; 13,0)	
Dose pondérale (UI/kg) par épisode hémorragique pour traitement anti-hémorragique	N=13	N=14	N=21
Médiane (min ; max)	35 UI/kg (28 ; 86)	33 UI/kg (17 ; 229)	55 UI/kg (11 ; 221)
% de saignements traités avec succès à l'aide de ≤ 2 perfusions	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a La dose et la fréquence de ReFacto AF prescrites tout au long de l'étude étaient à la discrétion de l'investigateur conformément aux normes de soin locales en vigueur.

^b Les sujets de l'étude PUP n'ont pas été tenus de suivre un traitement prophylactique continu régulier. Cependant, à l'exception d'un sujet (traitement à la demande uniquement), la majorité des sujets a reçu des perfusions prophylactiques de façon régulière. Plusieurs ont d'abord reçu des perfusions à la demande mais sont ensuite passés à un traitement prophylactique au cours de leur participation, et certains n'ont reçu que des perfusions prophylactiques de façon sporadique.

^c Les sujets de l'étude PTP ont rapporté leur modalité de traitement FVIII (prophylaxie ou à la demande) à l'inclusion et n'ont pas été tenus de maintenir cette modalité comme condition de participation à l'étude. La dose et la fréquence de ReFacto AF prescrites tout au long de l'étude étaient à la discrétion de l'investigateur conformément aux normes de soin locales en vigueur.

Abréviation : TAH = Taux Annualisé d'Hémorragie

Il est à noter que le Taux Annualisé d'Hémorragie (TAH) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Induction de tolérance immune

Des données relatives à l'induction de tolérance immune (ITI) ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Dans le cadre de l'étude pivot réalisée avec ReFacto chez des PUPs, les données relatives à l'ITI chez 25 patients ont été revues (15 de titre élevé, 10 de faible titre). Parmi ces 25 patients, 20 ont présenté une diminution des titres d'inhibiteurs en dessous de 0,6 UB/ml, dont 11 sur les 15 patients qui présentaient initialement des titres élevés (≥ 5 UB/ml) et 9 sur les 10 qui présentaient initialement des titres faibles. Parmi les 6 patients qui ont développé des inhibiteurs de faible titre mais qui n'avaient pas bénéficié d'une ITI, 5 ont présenté une diminution similaire de leurs titres. Aucun résultat à long terme n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto, issus d'une étude croisée avec ReFacto et un facteur VIII plasmatique, en utilisant la méthode chromogénique (voir rubrique 4.2.), chez 18 patients préalablement traités sont listés dans le tableau ci-dessous :

Estimation des paramètres pharmacocinétiques de ReFacto chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A			
Paramètres pharmacocinétiques	Moyenne	Déviat ion Standard	Médiane
ASC _{0-t} (UI-h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
Clairance (ml/h/kg)	2,4	0,75	2,3
Temps de résidence moyen (h)	20,2	7,4	18,0
Récupération (augmentation du FVIII:C (UI/dL) par UI/kg de FVIII administrée)	2,4	0,38	2,5

Abréviations: ASC_{0-t} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du temps 0 à la dernière concentration mesurable ; t_{1/2} = demi-vie ; FVIII:C = activité FVIII

La bioéquivalence de ReFacto AF et de ReFacto a été démontrée dans une étude au cours de laquelle le titre de ReFacto AF et de ReFacto ainsi que l'activité facteur VIII plasmatique des patients ont été mesurés par le dosage chromogénique. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés de ReFacto AF sur ReFacto étaient de 100,6%, 99,5% et 98,1% pour la récupération, l'ASC_t et l'ASC_∞ (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de 0 à l'infini), respectivement. Les intervalles de confiance à 90% correspondants des rapports des moyennes géométriques de ReFacto AF sur ReFacto étaient dans la fourchette d'équivalence de 80% à 125%, démontrant la bioéquivalence de ReFacto AF et ReFacto.

Dans une étude croisée de pharmacocinétique, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto AF ont été évalués à l'inclusion et suivis chez 25 patients préalablement traités (≥ 12 ans) après administrations répétées de ReFacto AF pendant 6 mois. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés à 6 mois sur les valeurs basales étaient de 107%, 100% et 104% pour la récupération, l'ASC_t et l'ASC_∞, respectivement. Les intervalles de confiance à 90% correspondants des paramètres pharmacocinétiques ci-dessus à 6 mois sur les valeurs basales étaient dans la fourchette d'équivalence de 80% à 125%. Cela montre l'absence de changement au cours du temps des propriétés pharmacocinétiques de ReFacto AF.

Dans la même étude, au cours de laquelle le titre de ReFacto AF, celui d'un facteur VIII de pleine longueur (FLrFVIII) et l'activité Facteur VIII des échantillons plasmatiques de patients ont tous été déterminés en utilisant le dosage chromométrique en un temps dans un laboratoire central, ReFacto AF a montré qu'il était pharmacocinétiquement équivalent au FLrFVIII chez 30 patients préalablement traités (≥ 12 ans) en utilisant l'approche de bioéquivalence standard.

Chez les PUPs, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto ont été mesurés en utilisant la méthode de dosage chromogénique. Ces patients (n=59, âge médian $10 \pm 8,3$ mois) avaient une récupération

moyenne à la semaine 0 de $1,5 \pm 0,6$ UI/dl par UI/kg (de 0,2 à 2,8 UI/dl par UI/kg), inférieure à celle obtenue chez des PTPs traités par ReFacto qui était à la semaine 0 de $2,4 \pm 0,4$ UI/dl par UI/kg (de 1,1 à 3,8 UI/dl par UI/kg). La récupération chez les PUPs était stable dans le temps (5 visites sur une période de 2 ans) et s'élevait de 1,5 à 1,8 UI/dl par UI/kg. La modélisation pharmacocinétique de population utilisant les données de 44 patients non préalablement traités a conduit à une estimation moyenne de la demi-vie de $8,0 \pm 2,2$ heures.

Dans une étude avec ReFacto AF menée chez 19 PUPs, la récupération au début de l'étude chez les 17 enfants âgés de 28 jours à < 2 ans était de $1,32 \pm 0,65$ UI/dl par UI/kg et chez les 2 enfants âgés de 2 à < 6 ans, était respectivement de 1,7 et 1,8 UI/dl par UI/kg. Sauf dans les cas où des inhibiteurs étaient détectés, la récupération moyenne était stable dans le temps (6 visites sur une période de 2 ans) et les valeurs individuelles allaient de 0 (en présence d'inhibiteurs) à 2,7 UI/dl par UI/kg.

Dans une étude menée chez 37 PTPs pédiatriques, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto AF observés après une dose de 50 UI/kg sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Moyenne \pm ET des paramètres pharmacocinétiques du FVIII après administration d'une dose unique de 50 UI/kg chez des PTPs pédiatriques		
Paramètre PK	Nombre de sujets	Moyenne ^a \pm ET
Récupération, UI/dl par UI/kg		
Âge < 6 ans	17	$1,7 \pm 0,4$
Âge de 6 à < 12 ans	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 _{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Moyenne géométrique (CV % géométrique) pour toutes les valeurs, sauf pour la moyenne arithmétique \pm ET en cas de récupération progressive et le t_{1/2}.

^b Patients âgés de 6 à < 12 ans uniquement.

Abréviations : C_{max} = concentration plasmatique observée maximale ; CV = coefficient de variation ; ASC_{inf} = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps zéro extrapolé à l'infini ; t_{1/2} = demi-vie terminale ; CL = clairance ; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Aucune étude sur le potentiel carcinogène ou la toxicité sur la reproduction n'a été menée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Chlorure de calcium dihydraté
L-Histidine
Polysorbate 80
Chlorure de sodium

Solvant

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris d'autres solutions pour perfusion.

Utiliser exclusivement le kit de perfusion fourni car un échec du traitement peut apparaître suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain sur les surfaces internes de certains équipements de perfusion.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le produit peut être retiré du réfrigérateur et conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à température ambiante (jusqu'à 25 °C). À la fin de cette période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté.

Après reconstitution

La stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Le produit ne contient pas de conservateur et le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution. D'autres conditions d'utilisation et de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Le produit ne contient pas de conservateur et le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution ou le retrait du capuchon d'embout gris. D'autres conditions d'utilisation et de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2000 UI, 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI de poudre dans un flacon de 10 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl) et d'un opercule amovible (aluminium) et 4 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon piston (butyl), un capuchon d'embout (butyl) et un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile, un nécessaire stérile de perfusion, des tampons d'alcool, un pansement et une compresse.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI ou 3 000 UI de poudre lyophilisée dans le compartiment supérieur de la seringue préremplie et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur de la seringue préremplie

(verre de type I) munie de pistons et fermeture en caoutchouc butyle, une tige de piston pour l'assemblage, un bouchon stérile perforé en polypropylène, un nécessaire de perfusion stérile, des tampons d'alcool, un pansement et une compresse de gaze.

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Le flacon de poudre lyophilisée doit être reconstitué avec le solvant fourni [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] contenu dans la seringue préremplie en utilisant le dispositif de reconstitution avec adaptateur pour flacon stérile. Le flacon doit être agité doucement par rotation jusqu'à dissolution complète de la poudre. Voir rubrique 3 de la notice pour plus d'informations sur la reconstitution et l'administration.

Après reconstitution, la solution est aspirée dans la seringue. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. La solution doit être jetée si des particules visibles ou une coloration sont observées.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI, 3 000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

La poudre lyophilisée contenue dans le compartiment supérieur de la seringue préremplie doit être reconstituée avec le solvant [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] contenu dans le compartiment inférieur de la seringue préremplie. La seringue préremplie doit être agitée doucement par rotation jusqu'à dissolution complète de la poudre. Voir rubrique 3 de la notice pour plus d'informations sur la reconstitution et l'administration.

Après reconstitution, la solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. La solution doit être jetée si des particules visibles ou une coloration sont observées.

Le produit, une fois reconstitué, contient du polysorbate 80, qui est connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyl (PVC). Ceci devrait être pris en compte lors de la préparation et de l'administration du produit, y compris pendant le temps de conservation dans un récipient en PVC après la reconstitution. Il est important que les recommandations de la rubrique 6.3 soient suivies attentivement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 1999

Date du dernier renouvellement : 15 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DE REFACTO AF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ReFacto AF 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

moroctocog alfa
(facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon : 250 UI de moroctocog alfa (approximativement 62,5 UI/ml après reconstitution).

1 flacon : 500 UI de moroctocog alfa (approximativement 125 UI/ml après reconstitution).

1 flacon : 1000 UI de moroctocog alfa (approximativement 250 UI/ml après reconstitution).

1 flacon : 2000 UI de moroctocog alfa (approximativement 500 UI/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

saccharose,
chlorure de calcium dihydraté,
L-histidine,
polysorbate 80,
chlorure de sodium.
Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de 250 UI de moroctocog alfa

1 flacon de 500 UI de moroctocog alfa

1 flacon de 1000 UI de moroctocog alfa

1 flacon de 2000 UI de moroctocog alfa

1 seringue préremplie contenant 4 ml de solvant

1 adaptateur pour flacon

1 nécessaire stérile de perfusion

2 tampons d'alcool

1 pansement

1 compresse

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par voie intraveineuse, après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

ReFactoAF peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.

Date de sortie du réfrigérateur:

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout reste de solution reconstituée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/103/001

EU/1/99/103/002

EU/1/99/103/003

EU/1/99/103/004

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ReFacto AF 250

ReFacto AF 500

ReFacto AF 1000

ReFacto AF 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE REFACTO AF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ReFacto AF 250 UI, poudre pour solution injectable

ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

moroctocog alfa
(facteur VIII de coagulation humain recombinant)
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT DE REFACTO AF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solvant pour ReFacto AF

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV, après reconstitution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 4 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ReFacto AF 250 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

ReFacto AF 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

moroctocog alfa
(facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie : 250 UI de moroctocog alfa (approximativement 62,5 UI/ml après reconstitution).

1 seringue préremplie : 500 UI de moroctocog alfa (approximativement 125 UI/ml après reconstitution).

1 seringue préremplie : 1000 UI de moroctocog alfa (approximativement 250 UI/ml après reconstitution).

1 seringue préremplie : 2000 UI de moroctocog alfa (approximativement 500 UI/ml après reconstitution).

1 seringue préremplie : 3000 UI de moroctocog alfa (approximativement 750 UI/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lire la notice pour plus d'informations
Saccharose,
chlorure de calcium dihydraté,
L-histidine,
polysorbate 80,
chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie FuseNGo

1 seringue préremplie (250 UI de poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur)

1 seringue préremplie (500 UI de poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le

compartiment inférieur)

1 seringue préremplie (1000 UI de poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur)

1 seringue préremplie (2000 UI de poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur)

1 seringue préremplie (3000 UI de poudre dans le compartiment supérieur et 4 ml de solvant dans le compartiment inférieur)

1 tige de piston

1 nécessaire de perfusion stérile

2 tampons d'alcool

1 pansement

1 compresse de gaze

1 bouchon stérile perforé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse, dispositif à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution ou après retrait du capuchon d'embout gris en caoutchouc de la seringue.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

ReFacto AF peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à température ambiante.

Date de sortie du réfrigérateur:

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

ReFacto AF 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

morotocog alfa
(facteur VIII de coagulation humain recombinant)
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI de morotocog alfa pour une seule utilisation I.V.

500 UI de morotocog alfa pour une seule utilisation I.V.

1000 UI de morotocog alfa pour une seule utilisation I.V.

2000 UI de morotocog alfa pour une seule utilisation I.V.

3000 UI de morotocog alfa pour une seule utilisation I.V.

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ReFacto AF 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

moroctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que ReFacto AF et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ReFacto AF
3. Comment utiliser ReFacto AF
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver ReFacto AF
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ReFacto AF et dans quels cas est-il utilisé

ReFacto AF contient la substance active moroctocog alfa, facteur VIII de coagulation humain. Le facteur VIII est nécessaire à la formation du caillot sanguin et à l'arrêt des saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (nés avec un déficit en facteur VIII), il est manquant ou bien ne fonctionne pas correctement.

ReFacto AF est indiqué dans le traitement et la prévention (prophylaxie) des saignements chez les adultes et les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés) atteints d'hémophilie A.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ReFacto AF

N'utilisez jamais ReFacto AF

- si vous êtes allergique au moroctocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

Si vous n'êtes pas certain de cela, demandez à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ReFacto AF

- Si vous présentez des réactions allergiques. Certains des signes de réaction allergique sont : difficulté respiratoire, essoufflement, gonflement, urticaire, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante et tension artérielle basse. Une anaphylaxie est une réaction allergique sévère pouvant s'accompagner d'une difficulté à déglutir et/ou respirer, d'un visage et/ou de mains rouges ou enflés. Si l'un de ces signes apparaît, arrêtez immédiatement la perfusion et contactez un médecin ou rendez vous immédiatement dans un service d'urgence. En cas de réactions allergiques sévères, un traitement alternatif doit être envisagé.
- L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ReFacto AF, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si votre saignement ne s'arrête pas comme attendu. Contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement dans un service d'urgence.

Autres médicaments et ReFacto AF

Informez votre médecin ou pharmacien, si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ReFacto AF n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ReFacto AF contient du sodium

Après reconstitution, ReFacto AF contient 1,27 mmol (ou 29 mg) de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre masse corporelle et votre dose de ReFacto AF, vous pouvez recevoir plusieurs flacons. Ceci doit être pris en compte si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

3. Comment utiliser ReFacto AF

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement par ReFacto AF doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients souffrant d'hémophilie A. Votre médecin vous indiquera la dose de ReFacto AF que vous allez recevoir. Cette dose et la durée du traitement vont dépendre de vos propres besoins en traitement substitutif en facteur VIII. ReFacto AF est administré par injection dans une veine pendant plusieurs minutes. Les patients ou les personnes qui s'occupent d'eux peuvent réaliser les injections de ReFacto AF à condition d'avoir reçu une formation appropriée.

Au cours de votre traitement, votre médecin peut décider de modifier les doses de ReFacto AF que vous recevez.

Consultez votre médecin avant un voyage. Vous devez emporter la quantité de facteur VIII nécessaire

pour votre traitement au cours de votre voyage.

Il vous est recommandé, à chaque administration de ReFacto AF, de tracer le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur la boîte. Vous pouvez coller une des étiquettes détachables se trouvant sur le flacon afin de documenter le numéro de lot dans votre carnet ou pour notifier tout effet indésirable.

Reconstitution et administration

Les instructions figurant ci-dessous sont données à titre de recommandations générales pour la reconstitution et l'administration de ReFacto AF. Les patients doivent suivre les procédures spécifiques de reconstitution et d'administration qui leur sont indiquées par leur médecin.

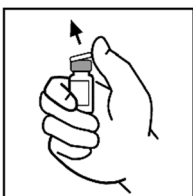
Pour la reconstitution, utiliser uniquement la seringue préremplie fournie dans la boîte. D'autres seringues jetables stériles peuvent être utilisées pour l'administration.

ReFacto AF est administré par perfusion intraveineuse (I.V.) après reconstitution de la poudre lyophilisée avec la seringue de solvant fournie [chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)]. ReFacto AF ne doit pas être mélangé à d'autres solutions pour perfusion.

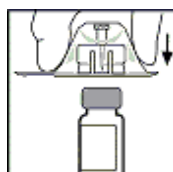
Il convient de respecter les règles d'asepsie habituelles, notamment le lavage des mains et la désinfection, avant de procéder aux opérations de reconstitution et d'administration décrites ci-dessous.

Reconstitution

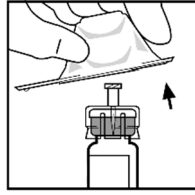
1. Amenez le flacon de poudre lyophilisée de ReFacto AF et la seringue préremplie de solvant à température ambiante.
2. Enlevez la capsule en plastique du flacon de ReFacto AF afin de découvrir la partie centrale du bouchon en caoutchouc.



3. Nettoyez le dessus du flacon à l'aide d'un tampon d'alcool fourni ou en utilisant une autre solution antiseptique, puis laissez sécher. Une fois nettoyé, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts et veillez à ce qu'il n'entre pas en contact avec d'autres surfaces.
4. Retirez le papier plastifié protecteur de l'emballage de l'adaptateur pour flacon. Ne pas retirer l'adaptateur de son emballage.
5. Placez le flacon sur une surface plane. Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur, placez ce dernier sur le haut du flacon. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que la pointe de l'adaptateur pénètre dans le bouchon du flacon.

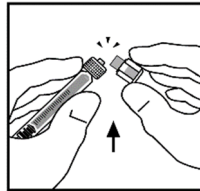


6. Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon et jetez-le.

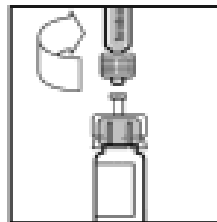


7. Vissez le piston sur la seringue de solvant en l'insérant dans l'ouverture du bouchon de la seringue et en le poussant et le tournant fermement jusqu'à ce qu'il soit correctement placé sur le bouchon.

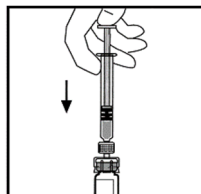
8. Désolidarisez l'embout protecteur inviolable en plastique à l'extrémité de la seringue de solvant en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se détache de la seringue. Ne touchez pas l'intérieur de l'embout ou l'extrémité de la seringue. Comme il peut être nécessaire de replacer l'embout (si ReFacto AF reconstitué n'est pas administré immédiatement), mettez-le de côté en le posant sur son extrémité supérieure.



9. Placez le flacon sur une surface plane. Fixez la seringue de solvant à l'adaptateur pour flacon en insérant l'extrémité de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur en poussant fermement et en tournant la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée.



10. Poussez lentement le piston pour injecter tout le solvant dans le flacon de ReFacto AF.



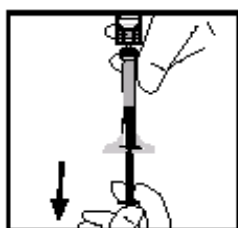
11. La seringue encore reliée à l'adaptateur ; faites tourner **doucement** le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.



12. La solution obtenue doit faire l'objet avant son administration d'une inspection visuelle pour détecter toute particule en suspension. La solution doit être limpide à légèrement opalescente et incolore.

Remarque : Si vous utilisez plus d'un flacon de ReFacto AF par injection, chaque flacon doit être reconstitué selon les instructions précédentes. La seringue de solvant doit être retirée en laissant l'adaptateur pour flacon en place et une grande seringue à extrémité luer peut être utilisée pour retirer la solution reconstituée dans chaque flacon.

13. S'assurer que le piston de la seringue est entièrement enfoncé, retournez le flacon. Aspirez lentement toute la solution dans la seringue.



14. Détachez la seringue de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement et en tournant la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez le flacon avec l'adaptateur attaché.

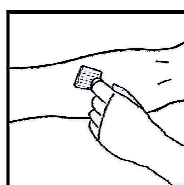
Remarque : Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, l'embout de la seringue doit être soigneusement remplacé. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ou l'intérieur de l'embout.

ReFacto AF doit être utilisé dans les 3 heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée peut être conservée à température ambiante avant l'administration.

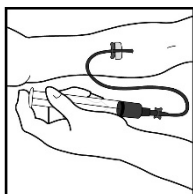
Administration (Perfusion intraveineuse)

ReFacto AF doit être administré à l'aide de la seringue de solvant préremplie fournie ou d'une seringue stérile en plastique à extrémité luer et à usage unique.

1. Fixez la seringue sur l'extrémité luer du nécessaire de perfusion.
2. Placez un garrot et préparez le site d'injection en frottant la peau avec un tampon d'alcool fourni dans le coffret.



3. Insérez l'aiguille du nécessaire de perfusion dans la veine conformément aux instructions de votre médecin et retirez le garrot. Retirez tout l'air éventuellement présent dans la tubulure du nécessaire à perfusion en tirant sur le piston de la seringue. Le produit reconstitué doit être administré par voie intraveineuse en quelques minutes. Votre médecin pourra modifier le débit de perfusion afin d'améliorer votre confort.



Jetez dans un récipient destiné au recueil des déchets dangereux toute solution non utilisée, le(s) flacon(s) vide(s) et les aiguilles et seringues utilisées présentant un risque de blessure en cas de manipulation incorrecte.

Si vous avez utilisé plus de ReFacto AF que vous n'auriez dû

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser ReFacto AF

N'arrêtez pas ReFacto AF sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si une **réaction allergique soudaine et sévère** (anaphylactique) survient, l'injection **doit être arrêtée immédiatement**. Vous devez **contacter votre médecin immédiatement** si vous ressentez l'un des signes précoces de réaction allergique :

- rougeurs, urticaire, démangeaisons généralisées
- gonflement des lèvres et de la langue
- difficulté à respirer, respiration sifflante, oppression thoracique
- sensation générale de malaise
- vertige et perte de conscience

Des symptômes sévères, incluant une difficulté à respirer et (presque) un évanouissement, nécessitent un traitement d'urgence. Les réactions allergiques soudaines et sévères (anaphylactiques) sont peu fréquentes (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Développement d'inhibiteurs

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII (pendant plus de 150 jours) ce risque est peu fréquent (peut toucher moins de 1 patient sur 100). En

cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- développement d'un inhibiteur chez les patients non préalablement traités par un facteur VIII
- mal de tête
- toux
- douleur articulaire
- fièvre

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement
- étourdissement
- perte d'appétit, diarrhée, vomissement, mal d'estomac, nausée
- urticaire, éruption cutanée, démangeaison
- douleur musculaire,
- frissons, réactions au site du cathéter
- certains tests sanguins peuvent montrer une augmentation des anticorps anti-facteur VIII

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- développement d'un inhibiteur chez les patients préalablement traités par un facteur VIII (moins de 1 personne sur 100)
- réaction allergique sévère
- engourdissement, somnolence, modification du goût
- douleur thoracique, accélération du rythme cardiaque, palpitations
- pression artérielle basse, douleurs et rougeurs des veines associées à des caillots sanguins, rougeurs
- essoufflement
- sueurs excessives
- faiblesse, réactions au site d'injection incluant des douleurs
- légère augmentation des enzymes cardiaques
- augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ReFacto AF

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler afin de ne pas endommager la seringue préremplie de solvant.

Pour plus de facilités pour vous, le médicament peut être retiré du réfrigérateur et conservé pendant

une période unique de 3 mois maximum à température ambiante (jusqu'à 25°C). A la fin de cette période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté. Reporter sur l'emballage extérieur la date à laquelle ReFacto AF est retiré du réfrigérateur et conservé à température ambiante (n'excédant pas 25°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière .

Utiliser le produit reconstitué dans les 3 heures suivant la reconstitution.

La solution doit être limpide ou opalescente et incolore. N'utilisez pas ReFacto AF si vous constatez que la solution est trouble ou contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ReFacto AF

- La substance active est le moroctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant). Chaque flacon de ReFacto AF contient nominalement 250, 500, 1000 ou 2000 UI de moroctocog alfa.
- Les autres composants sont : saccharose, chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, polysorbate 80 et chlorure de sodium (voir rubrique 2 « ReFacto AF contient du sodium »). Un solvant [solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] est également fourni pour la reconstitution.
- Après reconstitution avec le solvant fourni [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)], chaque flacon contient 62,5, 125, 250 ou 500 UI respectivement (en se basant sur les dosages de moroctocog alfa de 250, 500, 1000 ou 2000 UI) de moroctocog alfa par ml de la solution injectable préparée.

Comment se présente ReFacto AF et contenu de l'emballage extérieur

ReFacto AF est fourni comme une poudre pour injection dans un flacon en verre et un solvant est fourni dans une seringue préremplie.

Le contenu de la boîte est :

- un flacon de poudre de moroctocog alfa 250, 500, 1000 ou 2000 UI
- une seringue préremplie de solvant, 4 ml de solution stérile injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour reconstitution, avec un piston
- un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile
- un nécessaire stérile de perfusion
- deux tampons d'alcool
- un pansement
- une compresse

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : information de l'utilisateur

ReFacto AF 250 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 500 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
ReFacto AF 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

Moroctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que ReFacto AF et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ReFacto AF
3. Comment utiliser ReFacto AF
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver ReFacto AF
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ReFacto AF et dans quels cas est-il utilisé

ReFacto AF contient la substance active moroctocog alfa, facteur VIII de coagulation humain. Le facteur VIII est nécessaire à la formation du caillot sanguin et à l'arrêt des saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (nés avec un déficit en facteur VIII), il est manquant ou bien ne fonctionne pas correctement.

ReFacto AF est indiqué dans le traitement et la prévention (prophylaxie) des saignements chez les adultes et les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés) atteints d'hémophilie A.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ReFacto AF

N'utilisez jamais ReFacto AF

- si vous êtes allergique au moroctocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

Si vous n'êtes pas certain de cela, demandez à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ReFacto AF

- Si vous présentez des réactions allergiques. Certains des signes de réaction allergique sont : difficulté respiratoire, essoufflement, gonflement, urticaire, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante et tension artérielle basse. Une anaphylaxie est une réaction allergique sévère pouvant s'accompagner d'une difficulté à déglutir et/ou respirer, d'un visage et/ou de mains rouges ou enflés. Si l'un de ces signes apparaît, arrêtez immédiatement la perfusion et contactez un médecin ou rendez-vous immédiatement dans un service d'urgence. En cas de réactions allergiques sévères, un traitement alternatif doit être envisagé.
- L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ReFacto AF, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si votre saignement ne s'arrête pas comme attendu. Contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement dans un service d'urgence.

Autres médicaments et ReFacto AF

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ReFacto AF n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ReFacto AF contient du sodium

Après reconstitution, ReFacto AF contient 1,27 mmol (ou 29 mg) de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par seringue préremplie. Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre masse corporelle et votre dose de ReFacto AF, vous pouvez recevoir plusieurs seringues préremplies. Ceci doit être pris en compte si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

3. Comment utiliser ReFacto AF

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement par ReFacto AF doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients souffrant d'hémophilie A. Votre médecin vous indiquera la dose de ReFacto AF que vous allez recevoir. Cette dose et la durée du traitement vont dépendre de vos propres besoins en traitement substitutif en facteur VIII. ReFacto AF est administré par injection dans une veine pendant plusieurs minutes. Les patients ou les personnes qui s'occupent d'eux peuvent réaliser les injections de ReFacto AF à condition d'avoir reçu une formation appropriée.

Au cours de votre traitement, votre médecin peut décider de modifier les doses de ReFacto AF que vous recevez.

Consultez votre médecin avant un voyage. Vous devez emporter la quantité de facteur VIII nécessaire

pour votre traitement au cours de votre voyage.

Il vous est recommandé, à chaque administration de ReFacto AF, de tracer le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur la boîte. Vous pouvez coller une des étiquettes détachables se trouvant sur la seringue préremplie afin de documenter le numéro de lot dans votre carnet ou pour notifier tout effet indésirable.

Reconstitution et administration

Les instructions figurant ci-dessous sont données à titre de recommandations générales pour la reconstitution et l'administration de ReFacto AF fourni dans une seringue préremplie. Les patients doivent suivre les procédures spécifiques de reconstitution et d'administration qui leur sont indiquées par leur médecin.

ReFacto AF est administré par perfusion intraveineuse (I.V) après reconstitution. La seringue préremplie est constituée de deux compartiments, un compartiment contient la poudre lyophilisée de ReFacto AF et l'autre compartiment contient le solvant [chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)]. Pour l'application de ces instructions, ce dispositif sera considéré comme une seringue préremplie.

Pour la reconstitution, utiliser uniquement la seringue préremplie fournie dans la boîte. D'autres seringues jetables stériles peuvent être utilisées pour l'administration.

ReFacto AF ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion.

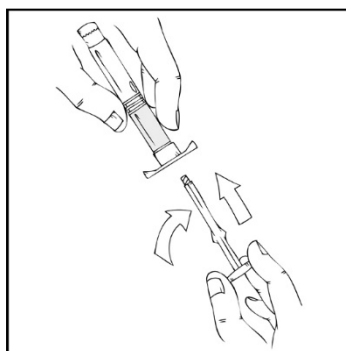
Note: Si vous devez utiliser plus d'une seringue préremplie de ReFacto AF par perfusion, chaque seringue doit être reconstituée selon les recommandations spécifiques. Une seringue luer lock de 10 ml ou plus (non incluse dans ce kit) peut être utilisée pour retirer le contenu reconstitué de chaque seringue (voir **Instructions supplémentaires**).

Préparation

1. Toujours se laver les mains avant de procéder aux opérations décrites ci-dessous.
2. Une technique aseptique (c'est-à-dire nettoyage et désinfection) doit être utilisée pendant la reconstitution.
3. Tous les composants utilisés dans la reconstitution et l'administration de ce produit doivent être utilisés aussi vite que possible après ouverture de leurs contenants stériles afin de réduire les expositions inutiles à l'air.

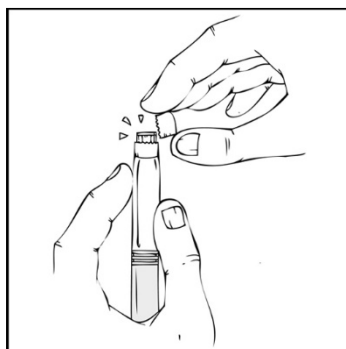
Reconstitution

1. Amenez la seringue préremplie à température ambiante.
2. Prenez le contenu du kit de la seringue préremplie de ReFacto AF et déposez le sur une surface propre en vous assurant que vous disposez de tous les éléments dont vous avez besoin.
3. Saisissez la tige du piston comme le montre le dessin ci-dessous. Vissez le fermement dans l'ouverture de l'appui-doigt de la seringue préremplie de ReFacto AF en le poussant et en le tournant fermement dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une résistance (2 tours approximativement).



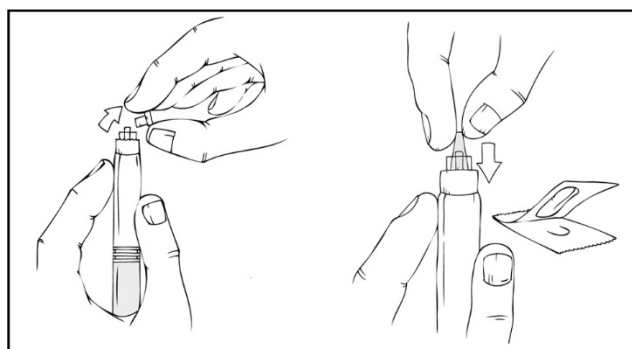
Durant la reconstitution, il est important de tenir la seringue préremplie de ReFacto AF droite (avec la poudre blanche au-dessus de la solution claire) pour prévenir les fuites.

4. En tenant la seringue préremplie droite, retirez la fermeture blanche inviolable en la pliant de droite à gauche (ou en le basculant doucement) pour briser la perforation du bouchon et exposer le capuchon gris en caoutchouc de la seringue préremplie de ReFacto AF.



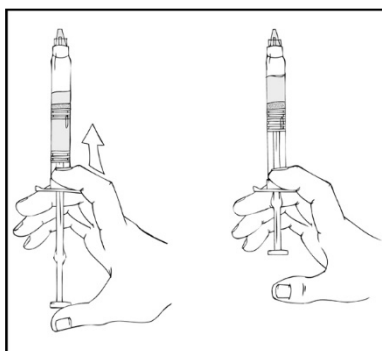
5. Enlevez le bouchon stérile bleu perforé protecteur de son emballage.

Tout en continuant à tenir la seringue préremplie de ReFacto AF droite, enlevez le capuchon gris en caoutchouc et remplacez le par le bouchon bleu perforé protecteur. Ce bouchon est finement perforé ce qui permet le passage de l'air et évite une surpression. Évitez de toucher l'extrémité de la seringue et le bouchon bleu perforé protecteur.

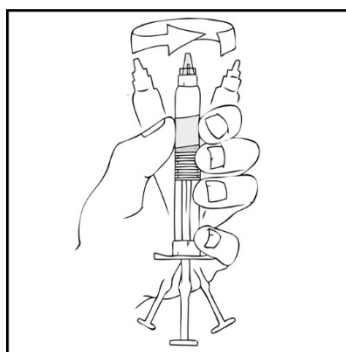


6. **Doucement et lentement** faites avancer le piston en le poussant jusqu'à ce que les deux pistons de la seringue préremplie se touchent et que tout le solvant soit transféré dans le compartiment supérieur contenant la poudre de ReFacto AF.

Note: Pour éviter la perte de produit par la pointe de la seringue, ne poussez pas le piston avec force.

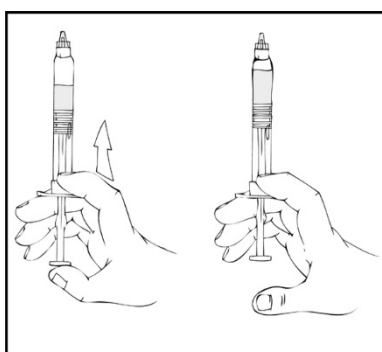


7. En gardant la seringue préremplie de ReFacto AF droite, remuez **doucement** plusieurs fois jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.



Inspectez la solution finale pour détecter des particules en suspension ou une coloration. La solution doit être limpide à légèrement opalescente et incolore. Jetez la seringue préremplie si vous observez des particules en suspension ou une coloration.

8. En continuant à tenir la seringue préremplie de ReFacto AF en position droite, avancez lentement le piston jusqu'à ce qu'une grande partie de l'air contenu dans le compartiment (supérieur), mais pas la totalité, soit enlevée.



ReFacto AF doit être perfusé dans les 3 heures suivant la reconstitution ou le retrait du capuchon gris de la seringue préremplie.

Si vous n'utilisez pas la solution de ReFacto AF immédiatement, vous devez la garder dans une position droite en gardant le bouchon bleu perforé protecteur sur la seringue préremplie jusqu'à ce que vous soyez prêt à perfuser. La solution reconstituée peut être conservée à température ambiante au maximum 3 heures. Si vous ne l'avez pas utilisée dans les 3 heures jetez-la.

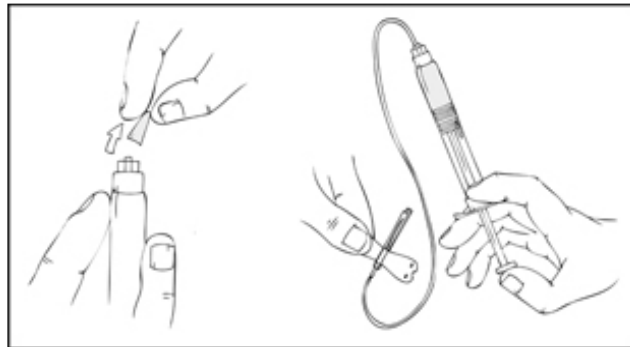
Administration (Perfusion intraveineuse)

Votre docteur ou un autre professionnel de santé doit vous apprendre à perfuser ReFacto AF. Une fois que vous avez appris à vous perfuser, vous pouvez suivre les instructions de cette notice.

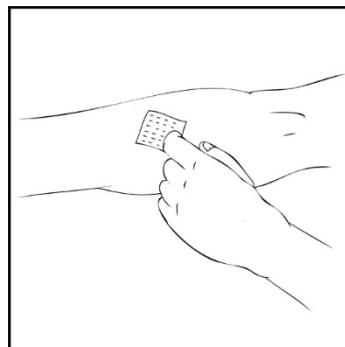
ReFacto AF est administré par voie intraveineuse (I.V) après reconstitution de la poudre avec le solvant (chlorure de sodium 0.9%). Une fois reconstitué ReFacto AF doit être contrôlé pour vérifier l'absence de particules en suspension ou de coloration avant administration.

ReFacto AF doit être administré en utilisant le nécessaire de perfusion inclus dans le kit sauf avis contraire de votre médecin ou d'un autre professionnel de santé.

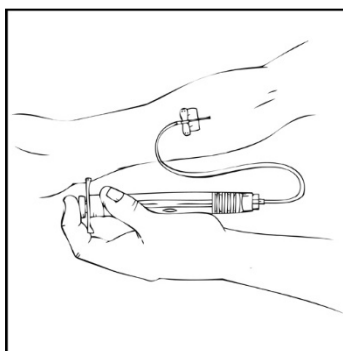
1. Enlevez le bouchon bleu perforé protecteur et attachez fermement le nécessaire de perfusion fourni sur la seringue préremplie de ReFacto AF.



2. Placez un garrot et préparez le site d'injection en frottant la peau avec un tampon d'alcool fourni dans le kit.



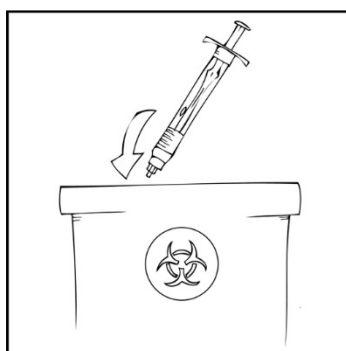
3. Enlevez la protection de l'aiguille et insérez l'aiguille à ailettes de la même tubulure du nécessaire de perfusion dans votre veine conformément aux instructions de votre médecin ou d'un autre professionnel de santé. Enlevez le garrot. Le produit reconstitué de ReFacto AF doit être administré par voie intraveineuse en quelques minutes. Votre médecin pourra modifier le débit de perfusion afin d'améliorer votre confort. Discutez votre procédure de perfusion intraveineuse avec votre médecin ou un autre professionnel de santé. N'essayez pas de vous perfuser si vous n'êtes pas bien entraîné.



ReFacto AF reconstitué ne doit pas être administré dans la même tubulure ou le même contenant avec un autre médicament.

- Après perfusion de ReFacto AF, enlevez et jetez le nécessaire de perfusion. Le produit restant dans le nécessaire de perfusion n'affectera pas votre traitement.

Note : Jetez dans un récipient destiné au recueil des déchets dangereux toute solution non utilisée, la seringue préremplie vide et les éléments médicaux utilisés parce qu'ils présentent un risque de blessure pour les autres en cas d'élimination incorrecte.



Il est recommandé de noter le numéro de lot de l'étiquette de la seringue préremplie de ReFacto AF à chaque fois que vous utilisez ReFacto AF. Vous pouvez utiliser les étiquettes autocollantes de la seringue préremplie de ReFacto AF pour noter le numéro de lot.

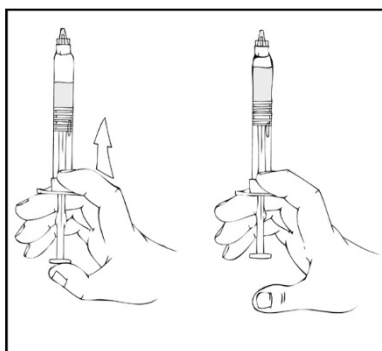
Instructions supplémentaires:

Reconstitution multiple de plusieurs seringues préremplies de ReFacto AF dans une seringue luer lock de 10 ml ou plus (les seringues luer lock de 10 ml ou plus ne sont pas fournies).

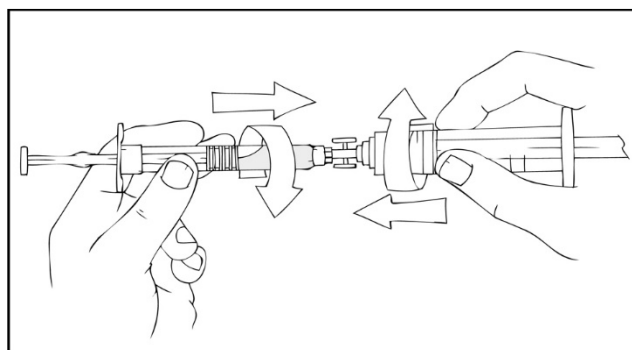
Les instructions ci-dessous sont pour la reconstitution de plusieurs kits de ReFacto AF en seringue préremplie dans une seringue luer lock de 10 ml ou plus.

- Reconstituez toutes les seringues préremplies de ReFacto AF selon les instructions ci-dessus (voir Reconstitution et administration).

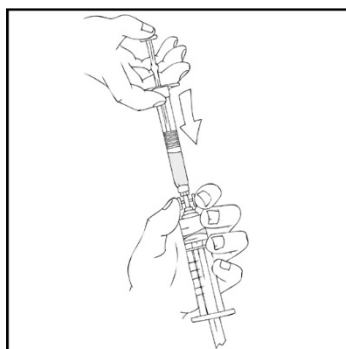
En tenant la seringue préremplie de ReFacto AF en position verticale, avancez lentement la tige du piston jusqu'à ce qu'une grande partie de l'air contenu dans le compartiment du produit, mais pas la totalité, soit enlevée.



2. Enlevez le connecteur de seringues de type luer de son emballage (les connecteurs de seringue de type luer ne sont pas fournis).
3. Attachez une seringue de type luer lock stérile de 10 ml ou plus à une extrémité (orifice) du connecteur de seringues et la seringue préremplie de ReFacto AF à l'orifice ouvert restant à l'extrémité opposée.

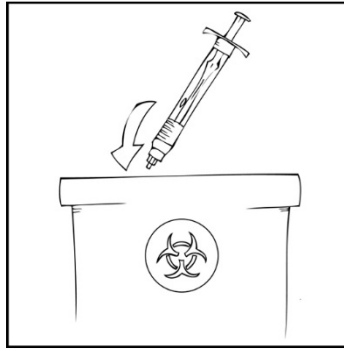


4. En gardant la seringue préremplie de ReFacto au-dessus, poussez lentement le piston jusqu'à ce que le contenu soit vidé dans la seringue de type luer lock de 10 ml ou plus.



5. Retirez la seringue préremplie vide de ReFacto AF et répétez les étapes 3 et 4 ci-dessus pour chaque nouvelle seringue préremplie.
6. Retirez le connecteur de seringues de type luer de la seringue luer lock de 10 ml ou plus et attachez le nécessaire de perfusion comme décrit ci-dessus dans les instructions d'administration de la seringue préremplie [voir Administration (Perfusion intraveineuse)].

Note: Jetez dans un récipient destiné au recueil des déchets dangereux toute solution non utilisée, la seringue préremplie vide et les éléments médicaux utilisés parce qu'ils présentent un risque de blessure pour les autres en cas d'élimination incorrecte.



Si vous avez utilisé plus de ReFacto AF que vous n'auriez dû

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser ReFacto AF

N'arrêtez pas ReFacto AF sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Si une **réaction allergique soudaine et sévère** (anaphylactique) survient, l'injection **doit être arrêtée immédiatement**. Vous devez **contacter votre médecin immédiatement** si vous ressentez l'un des signes précoces de réaction allergique :

- rougeurs, urticaire, démangeaisons généralisées
- gonflement des lèvres et de la langue
- difficulté à respirer, respiration sifflante, oppression thoracique
- sensation générale de malaise
- vertige et perte de conscience

Des symptômes sévères, incluant une difficulté à respirer et (presque) un évanouissement, nécessitent un traitement d'urgence. Les réactions allergiques soudaines et sévères (anaphylactiques) sont peu fréquentes (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Développement d'inhibiteurs

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII (pendant plus de 150 jours) ce risque est peu fréquent (peut toucher moins de 1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- développement d'un inhibiteur chez les patients non préalablement traités par un facteur VIII

- mal de tête
- toux
- douleur articulaire
- fièvre

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement
- étourdissement
- perte d'appétit, diarrhée, vomissement, mal d'estomac, nausée
- urticaire, éruption cutanée, démangeaison
- douleur musculaire,
- frissons, réactions au site du cathéter
- certains tests sanguins peuvent montrer une augmentation des anticorps anti-facteur VIII

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- développement d'un inhibiteur chez les patients préalablement traités par un facteur VIII (moins de 1 personne sur 100)
- réaction allergique sévère
- engourdissement, somnolence, modification du goût
- douleur thoracique, accélération du rythme cardiaque, palpitations
- pression artérielle basse, douleurs et rougeurs des veines associées à des caillots sanguins, rougeurs
- essoufflement
- sueurs excessives
- faiblesse, réactions au site d'injection incluant des douleurs
- légère augmentation des enzymes cardiaques
- augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ReFacto AF

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler afin de ne pas endommager la seringue préremplie.

Pour plus de facilités pour vous, le médicament peut être retiré du réfrigérateur et conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à température ambiante (jusqu'à 25°C). A la fin de cette période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté. Reporter sur l'emballage extérieur la date à laquelle ReFacto AF en seringue préremplie est retiré du réfrigérateur et conservé à température ambiante (n'excédant pas 25°C).

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Utiliser le produit reconstitué dans les 3 heures suivant la reconstitution ou le retrait du capuchon d'embout gris.

La solution doit être limpide ou opalescente et incolore. N'utilisez pas ReFacto AF si vous constatez que la solution est trouble ou contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ReFacto AF

- La substance active est le moroctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant). Chaque seringue préremplie de ReFacto AF contient nominalement 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de moroctocog alfa.
- Un solvant [solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] est inclus dans la seringue préremplie de ReFacto AF pour la reconstitution du moroctocog alfa.
- Les autres composants sont : saccharose, chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, polysorbate 80 et chlorure de sodium voir rubrique 2 « ReFacto AF contient du sodium »).
- Après reconstitution avec le solvant fourni [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)], la solution pour injection préparée contient 62,5, 125, 250, 500 ou 750 UI de moroctocog alfa par ml, respectivement (en se basant sur les dosages de moroctocog alfa de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI).

Comment se présente ReFacto AF et contenu de l'emballage extérieur

ReFacto AF est fourni comme une poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie qui contient la poudre de ReFacto AF dans le compartiment supérieur et le solvant [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] dans le compartiment inférieur.

Le contenu de la boîte est :

- une seringue préremplie contenant du moroctocog alfa en poudre 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI et un solvant, 4 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour la reconstitution
- une tige de piston
- un bouchon bleu stérile perforé protecteur
- un nécessaire stérile de perfusion
- deux tampons d'alcool
- un pansement
- une compresse

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>