

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ReFacto AF 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat nominaal 250 IE* moroctocog alfa**

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 62,5 IE moroctocog alfa.

* De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van de chromogene assay overeenkomstig de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ReFacto AF bedraagt 7.600-13.800 IE/mg eiwit.

** Humaan recombinant coagulatiefactor VIII, geproduceerd met recombinant DNA technologie in Chinese hamster ovarium (CHO) cellen. Moroctocog alfa is een glycoproteïne met 1438 aminozuren met een sequentie die vergelijkbaar is met de 90 + 80 kDa vorm van factor VIII (d.w.z. zonder B-domein), en post-translationele veranderingen vergelijkbaar met die van het uit plasma afkomstige molecuul.

Het productieproces voor ReFacto is aangepast om alle exogene humane of dierlijke proteïnen in het celcultuurproces, de purificatie of de uiteindelijke formulering te elimineren en tegelijkertijd is de naam veranderd in ReFacto AF.

Hulpstoffen:

Na reconstitutie, 1,23 mmol (29 mg) natrium per flacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit(te) tot gebroken wit(te) cake/poeder.

Helder, kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie).

ReFacto AF is geschikt voor gebruik bij volwassenen en kinderen van elke leeftijd, inclusief pasgeborenen.

ReFacto AF bevat geen von Willebrand factor en is daarom niet geïndiceerd voor de ziekte van von Willebrand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling

van hemofilie A.

Dosering

De geëtiketteerde sterkte van ReFacto AF is gebaseerd op de chromogene substraat assay overeenkomstig de Europese Farmacopee, waarin de productiestandaard voor sterkte is gekalibreerd ten opzichte van de 'WHO International Standard', gebruikmakend van de chromogene substraat assay. Wanneer de factor VIII activiteit van patiënten wordt gecontroleerd tijdens behandeling met ReFacto AF, wordt het gebruik van substraat assay overeenkomstig de Europese Farmacopee ten zeerste aanbevolen. De resultaten bij gebruik van Chromogene assay zijn hoger dan de resultaten waargenomen bij gebruik van de 'one-stage clotting assay'. Over het algemeen zijn 'one-stage clotting assay'-resultaten 20-50% lager dan de chromogene substraat assay resultaten. De ReFacto AF laboratoriumstandaard kan worden gebruikt om voor deze discrepantie te corrigeren (zie rubriek 5.2).

Een ander moroctocog alfa product, goedgekeurd voor gebruik buiten Europa, heeft een andere sterkte bepaald op basis van een productiestandaard die gekalibreerd is ten opzichte van de 'WHO International Standard' gebruikmakend van de 'one-stage clotting assay'; dit product is bekend onder de handelsnaam XYNTHA. Vanwege het verschil in gebruikte methoden om de productsterkte te bepalen van XYNTHA en ReFacto AF, is 1 IE XYNTHA ('one-stage assay' gekalibreerd) ongeveer gelijk aan 1,38 IE ReFacto AF (chromogene assay gekalibreerd). Indien een patiënt, die normaal met XYNTHA behandeld wordt, ReFacto AF krijgt voorgeschreven, kan de behandelend arts overwegen de doseringsaanbevelingen aan te passen uitgaande van de factor VIII 'recovery'-waarden.

Uitgaande van hun huidige doseringsschema dient aan personen met hemofilie A geadviseerd te worden om een adequate hoeveelheid factor VIII mee te nemen voor een te voorziene behandeling tijdens het reizen. Patiënten dient geadviseerd te worden om contact op te nemen met hun zorgverlener voordat zij op reis gaan.

De dosering en de duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor VIII deficiëntie, van de locatie en de omvang van de bloedingen en van de klinische toestand van de patiënt. Toegediende doses dienen te worden getitreerd op geleide van de klinische respons van de patiënt. Indien een remmer aanwezig is, kunnen hogere doses of een aangepaste behandeling noodzakelijk zijn.

Het aantal eenheden factor VIII dat wordt toegediend wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE's), welke gerelateerd zijn aan de huidige WHO standaard voor factor VIII producten. Factor VIII activiteit in plasma is weergegeven als een percentage (gerelateerd aan normaal menselijk plasma) of in internationale eenheden (gerelateerd aan een internationale standaard voor factor VIII in plasma). Eén internationale eenheid (IE) factor VIII activiteit is equivalent aan de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal menselijk plasma. De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 internationale eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII plasma activiteit met 2 IE/dl doet stijgen. De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Vereiste eenheden (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (% of IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl), waarbij 0,5 IE/kg per IE/dl de reciproque is van de toename van recovery die in het algemeen wordt gezien na infusies van factor VIII.

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening dienen altijd gericht te zijn op de klinische effectiviteit in het individuele geval.

In het geval van de volgende hemorragische gebeurtenissen, dient de factor VIII activiteit niet beneden de aangegeven plasma waarden (in % van de normaalwaarde of in IE/dl) te komen tijdens de corresponderende periode. Onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens operaties:

Mate van hemorragie/ soort chirurgische ingreep	Vereist factor VIII niveau (% of IE/dl)	Frequentie van de doses (uren)/ Duur van behandeling (dagen)
Hemorragie		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondbloedingen	20-40	Om de 12-24 uur herhalen. Minimaal 1 dag, totdat de bloedingsepisode als aangegeven door pijn is gestopt of genezing is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, bloedingen in de spieren of hematoom	30-60	Infusie om de 12-24 uur herhalen gedurende 3-4 dagen of meer totdat de pijn en acute beperkingen verdwenen zijn.
Levensbedreigende hemorragieën.	60-100	Infusie om de 8-24 uur herhalen totdat de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
Klein waaronder tandextractie	30-60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
Groot	80-100 (pre- en postoperatief)	Infusie om de 8-24 uur herhalen tot adequate wondheling, vervolgens ten minste nog eens 7 dagen behandelen zodat een factor VIII activiteit van 30% tot 60% (IE/dl) behouden blijft.

Tijdens de behandeling wordt geadviseerd de concentratie factor VIII goed te bepalen om de toe te dienen dosis en de frequentie van de herhaalde infusies te bepalen. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige controle van de substitutietherapie door middel van coagulatie-analyse (plasma factor VIII activiteit) onontbeerlijk. Individuele patiënten kunnen verschillen in hun respons op factor VIII, waardoor verschillende waarden van *in vivo* 'recovery' worden bereikt en verschillende halfwaardetijden worden getoond.

Bij lange-termijn profylaxe voor bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de doseringen gewoonlijk 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht in intervallen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere intervallen tussen de doses of hogere doses noodzakelijk zijn.

Patiënten die factor VIII substitutietherapie krijgen, dienen geobserveerd te worden voor de ontwikkeling van factor VIII remmers. Indien de verwachte plasmaniveaus van factor VIII activiteit niet worden bereikt of indien de bloeding niet onder controle wordt gehouden met een passende dosis, moet een test worden uitgevoerd om te bepalen of er een factor VIII remmer aanwezig is. Gegevens uit klinisch onderzoek toonden aan dat als remmers aanwezig zijn op een niveau van minder dan 10 Bethesda Eenheden (BE), de toediening van extra antihemofilie-factor de remmers kan neutraliseren. Bij patiënten met waarden van een remmer boven 10 BE, kan factor VIII therapie niet effectief zijn en dienen andere therapeutische mogelijkheden te worden overwogen. Behandeling van deze patiënten dient gestuurd te worden door artsen die ervaring hebben met de zorg voor patiënten met hemofilie (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nier- of leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is niet onderzocht in klinische studies.

Kinderen

Veiligheids- en werkzaamheidsstudies met ReFacto zijn zowel met eerder behandelde kinderen en adolescenten (n=31, leeftijd 8-18 jaar) als met niet eerder behandelde neonaten, zuigelingen en kinderen (n=101, leeftijd <1-52 maanden) uitgevoerd.

De noodzaak voor een relatief hogere dosis dan die gebruikt wordt bij volwassenen en oudere kinderen dient van te voren te worden overwogen wanneer jongere kinderen met ReFacto AF behandeld worden. In een studie met ReFacto met kinderen jonger dan zes jaar, liet de farmacokinetische analyse een kortere halfwaardetijd en lagere 'recovery' zien dan werd waargenomen bij oudere kinderen en volwassenen (zie rubriek 5.2). Tijdens klinische studies gebruikten kinderen jonger dan 6 jaar op een profylaxeschema een gemiddelde dosis van 50 IE/kg ReFacto en ondervonden gemiddeld 6,1 bloedingsepisodes per jaar. Oudere kinderen en volwassenen op een profylaxeschema gebruikten een gemiddelde dosis van 27 IE/kg en ondervonden gemiddeld 10 bloedingsepisodes per jaar. In een klinische studie-setting, was de gemiddelde ReFacto-dosis per infusie voor bloedingsepisodes bij kinderen jonger dan 6 jaar hoger dan de gemiddelde dosis die werd toegediend aan oudere kinderen en volwassenen (respectievelijk 51,3 IE/kg en 29,3 IE/kg).

Wijze van toediening

ReFacto AF wordt toegediend als een enkele minuten durende intraveneuze injectie na reconstitutie van het gevriesdroogde poeder voor injectie met 9 mg/ml (0.9%) natriumchloride-oplossing voor injectie (bijgeleverd). De toedieningssnelheid dient te worden bepaald uitgaande van het comfortniveau van de patiënt.

Een passende training wordt aanbevolen indien het product wordt toegediend door een consument.

In het belang van patiënten wordt het aanbevolen dat iedere keer dat ReFacto AF wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product wordt geregistreerd.

Voor reconstitutie-instructies vóór de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik

Zoals bij alle intraveneuze eiwitproducten zijn allergische overgevoeligheidsreacties mogelijk. Het product bevat sporen van hamstereiwitten. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties (zoals netelroos, gegeneraliseerde urticaria, druk op de borst, piepende en hijgende ademhaling, hypotensie) en anafylaxie. Wanneer allergische of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van ReFacto AF onmiddellijk te worden afgebroken en dient een geschikte behandeling te worden gestart. In geval van shock dienen de gangbare medische normen voor behandeling van shock te worden nageleefd. Patiënten dient te worden geadviseerd om het gebruik van het product te stoppen en contact op te nemen met hun arts of onmiddellijke eerste hulp te zoeken, afhankelijk van de soort en ernst van de reactie, als één van deze symptomen optreedt.

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) op factor VIII is een bekende complicatie in het management van individuen met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG immunoglobulinen die gericht zijn tegen de factor VIII procoagulante activiteit en die gekwantificeerd

zijn in Bethesda eenheden (BE's) per ml plasma gebruikmakend van de Nijmeegse modificatie van de Bethesda assay. Het risico op het ontwikkelen van remmers is gecorreleerd aan de blootstelling aan factor VIII, waarbij het risico het hoogst is gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Remmers zijn waargenomen bij patiënten die al eerder waren behandeld met factor VIII producten, inclusief ReFacto AF. Er zijn gevallen waargenomen van recidiverende remmers (lage titers) na het overschakelen van het ene recombinant factor VIII-product naar het andere bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 blootstellingsdagen en een voorgeschiedenis van remmerontwikkeling. Patiënten die behandeld worden met recombinant coagulatiefactor VIII dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op ontwikkeling van remmers door middel van geschikte klinische observaties en laboratorium testen (zie rubriek 4.8).

Meldingen van gebrek aan effect van ReFacto, vooral bij profylaxe-patiënten, zijn ontvangen in de klinische studies en in de post-marketing setting. Het gemelde gebrek aan effect van ReFacto werd beschreven als bloeding in de 'target'gewrichten, bloeding in nieuwe gewrichten of een subjectief gevoel van de patiënt van een nieuwe beginnende bloeding. Wanneer ReFacto AF wordt voorgeschreven is het belangrijk om op individuele basis het factorniveau van elke patiënt te titreren en te monitoren om adequate therapeutische respons te waarborgen.

In het belang van de patiëntveiligheid wordt aangeraden om, elke keer dat ReFacto AF wordt toegediend, de naam op het doosje en het batchnummer van het product te registreren. Patiënten kunnen één van de sticker-labels op de flacon in hun agenda plakken om het batch nummer te documenteren of om bijwerkingen te melden.

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 1,23 mmol (29 mg) natrium per flacon, wat in overweging genomen dient te worden door patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Omdat hemofilie A zelden bij vrouwen voorkomt, is er geen ervaring met betrekking tot het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Daarom dient factor VIII alleen gebruikt te worden tijdens zwangerschap en lactatie als het duidelijk geïndiceerd is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Factor VIII remming

Het optreden van neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII is bekend bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Zoals met alle coagulatiefactor VIII producten, dienen patiënten gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers, die in Bethesda Eenheden (BE) getitreerd moeten worden, gebruikmakend van de Nijmeegse modificatie van de Bethesda assay. Indien zulke remmers voorkomen kan deze conditie zich manifesteren als onvoldoende klinische respons. In zulke gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een hemofilie behandelcentrum.

In een klinische studie met ReFacto AF met eerder behandelde patiënten (PTPs) was de incidentie van factor VIII remmers het primaire veiligheidseindpunt. Er werden twee klinisch stille, lage titer transitieremmers waargenomen onder 94 patiënten met een mediane blootstelling van 76

blootstellingsdagen (ED, spreiding 1-92), overeenkomend met 2,2% van de 89 patiënten met ten minste 50 ED. In een ondersteunende studie met ReFacto AF werden 1 *de novo* en 2 recidiverende remmers waargenomen (alle lage titers, door centraal laboratorium bepaald) onder 110 patiënten; mediane blootstelling van 58 ED (spreiding 5-140) en 98 patiënten hadden ten minste 50 ED aan ReFacto AF. Achtennegentig (98) van de oorspronkelijke 110 patiënten zetten de behandeling voort in een tweede ondersteunende studie en hadden een daaropvolgende verlengde blootstelling aan ReFacto AF met een mediaan van 169 additionele ED's (spreiding 9-425). Er werd een (1) additionele lage-titer *de novo* remmer waargenomen. De frequentie van waargenomen remmers in deze studies is binnen de verwachte spreiding.

In een klinische studie met ReFacto met PTPs, werd 1 remmer waargenomen onder 113 patiënten. Er zijn ook spontane post-marketing meldingen geweest van remmers met hoge titers waarbij eerder behandelde patiënten betrokken waren.

Er zijn geen klinische gegevens over eerder onbehandelde patiënten (PUPs) met ReFacto AF. Echter, klinische studies zijn gepland met niet eerder behandelde patiënten met ReFacto AF. In een klinische studie, ontwikkelden 32 van de 101 (32%) nog niet eerder met ReFacto behandelde patiënten (PUPs) remmers: 16 van de 101 patiënten (16%) met een titer > 5 BE en 16 van de 101 (16%) met een titer ≤ 5 BE. Het mediane aantal blootstellingsdagen tot aan remmer-ontwikkeling was bij deze patiënten 12 dagen (spreiding 3 – 49 dagen). Van de 16 patiënten met hoge titers kregen er 15 een immuuntolerantie (IT) –behandeling. Van de 16 patiënten met lage titers werd er bij 10 gestart met IT-behandeling. IT had een effectiviteit van 73% voor patiënten met hoge titers en van 90% voor patiënten met lage titers. Voor alle 101 PUPs was, ongeacht de remmer ontwikkeling, het mediane aantal blootstellingsdagen 197 dagen (spreiding 1-1299).

Bijwerkingen gebaseerd op ervaring uit klinische studies met ReFacto of ReFacto AF staan in onderstaande tabel gerangschikt naar systeem/orgaanklasse. Deze frequenties zijn geschat op een per-patiënt basis en zijn weergegeven in de volgende categorieën: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); en soms (≥1/1000 tot ≤1/100).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie van voorkomen per Patiënt van ReFacto of ReFacto AF		
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot ≤1/100)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII remmers-PUPs	Factor VIII remmers-PTPs	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexia
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Neuropathie, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie
Hartaandoeningen			Angina pectoris, tachycardie, palpities
Bloedvataandoeningen		Hemorragie/hematoom	Hypotensie, tromboflebitis, vasodilatatie, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu, hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	Misselijkheid	Buikpijn, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria, pruritis, uitslag, hyperhidrose

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie van voorkomen per Patiënt van ReFacto of ReFacto AF		
	Zeër vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot ≤1/100)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Arthralgie	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pyrexie	Rillingen/het koud hebben, ontsteking op de plaats van injectie, reactie op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie
Onderzoeken			Verhoogde aspartaat aminotransferase, verhoogde alanine aminotransferase, verhoogd bilirubinegehalte, verhoging van creatine fosfokinase
Chirurgische en medische verrichtingen		Complicatie bij veneuze toegang	

Een geval van een cyste bij een 11-jarige patiënt en een geval beschreven als verwarring bij een 13-jarige patiënt zijn gemeld als mogelijk gerelateerd aan de ReFacto AF behandeling.

De veiligheid van ReFacto AF werd geëvalueerd bij eerder behandelde kinderen en adolescenten (n=18, leeftijd 12-16 in een studie en n=49, leeftijd 7-16 in een ondersteunende studie). Hoewel een beperkt aantal kinderen werd bestudeerd, is er een tendens van hogere frequenties van bijwerkingen bij kinderen van 7-16 jaar vergeleken met volwassenen. Een klinische studie waarin het gebruik van moroctocog alfa (AF-CC) wordt geëvalueerd bij kinderen jonger dan 6 jaar loopt nog.

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld voor ReFacto: paraesthesie, moeheid, wazig zicht, acne, gastritis, gastroenteritis en pijn.

Overgevoeligheids- of allergische reacties (welke angio-oedeem, branden en steken van de infusieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lusteloosheid, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, druk op de borst, tinteling, braken, kortademigheid kan omvatten) zijn soms waargenomen bij ReFacto en kunnen in sommige gevallen overgaan in ernstige anafylaxie, waaronder shock (zie rubriek 4.4).

Sporen van hamsterproteïne kunnen aanwezig zijn in ReFacto AF. Zeer zelden is de ontwikkeling van antilichamen tegen hamsterproteïne waargenomen, maar er waren geen klinische gevolgen. In een studie met ReFacto hadden twintig van de 113 (18%) PTPs een verhoogde anti-CHO antilichaamtiter, zonder enig duidelijk klinisch effect.

Indien er reacties optreden waarvan wordt gedacht dat deze verband houden met de toediening van ReFacto AF, dient de infusiesnelheid te worden verlaagd of dient de infusie te worden stopgezet, afhankelijk van de respons van de patiënt (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antihemorragische geneesmiddelen, bloed-coagulatiefactor VIII. ATC-Code: B02BD02.

ReFacto AF bevat recombinant coagulatiefactor VIII zonder B-domein (moroctocog alfa). Het is een glycoproteïne met een moleculaire massa van circa 170.000 Da bestaande uit 1438 aminozuren. ReFacto AF heeft functionele eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van de endogene factor VIII. De factor VIII activiteit is zeer gering bij patiënten met hemofilie A en daarom is een substitutiebehandeling noodzakelijk.

Wanneer geïnfuseerd in een hemofilie-patiënt, bindt factor VIII aan de von Willebrandfactor aanwezig in de circulatie van de patiënt.

De geactiveerde factor VIII is een cofactor voor geactiveerde factor IX, waardoor de omzetting van factor X in geactiveerde factor X wordt versneld. De geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine en er wordt een stolsel gevormd. Hemofilie A is een geslachtsafhankelijke erfelijke aandoening veroorzaakt door een verlaagde concentratie factor VIII:C en resulteert in overvloedige bloeding in gewrichten, spieren of interne organen, hetzij spontaan hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgisch trauma. Door middel van substitutietherapie worden de plasmawaarden van factor VIII verhoogd, waardoor een tijdelijke correctie van de factor VIII deficiëntie en een correctie van de bloedingsneigingen wordt bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische eigenschappen van ReFacto, verkregen uit een cross-over studie met ReFacto en een uit plasma verkregen FVIII concentraat, waarbij gebruik is gemaakt van de chromogene substraat assay (zie rubriek 4.2) bij 18 eerder behandelde patiënten zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Farmacokinetische parameterschattingen voor ReFacto bij eerder behandelde patiënten met hemofilie A			
PK parameter	Gemiddelde	SD	Mediaan
AUC _t (IE u/ml)	19.9	4.9	19.9
t _{1/2} (u)	14.8	5.6	12.7
CL (ml/u kg)	2.4	0.75	2.3
MRT (u)	20.2	7.4	18.0
K-waarde (IE/dl verhoging in FVIII:C per gegeven IE/kg FVIII)	2.4	0.38	2.5

Afkortingen: AUC_t = gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-curve van nul tot de laatst meetbare concentratie; t_{1/2} = halfwaarde tijd; CL = klaring; MRT = 'mean residence time'; K-waarde = 'incremental recovery'; SD = standaard deviatie

In een studie waarin de sterkte van ReFacto AF, ReFacto en FVIII activiteit in patiëntenplasma werd gemeten middels de chromogene substraat assay, werd aangetoond dat ReFacto AF bioequivalent is met ReFacto. De verhoudingen van geometrische 'least-square' gemiddelden van ReFacto AF ten opzichte van ReFacto waren 100,6%, 99,5% en 98,1% voor respectievelijk de K-waarde, AUC_t en AUC_∞, (gebied onder de plasmaconcentratiecurve van tijdstip 0 tot oneindig). De corresponderende 90% betrouwbaarheidsintervallen voor de verhoudingen van de geometrische gemiddelden van ReFacto AF en ReFacto waren binnen het bio-equivalentie-raam van 80% tot 125%, waarmee farmacokinetische bio-equivalentie is aangetoond tussen ReFacto AF en ReFacto.

In een cross-over farmacokinetische studie werden de farmacokinetische parameters van ReFacto AF aan het begin bepaald en gevolgd in 25 eerder behandelde patiënten (≥ 12 jaar) na herhaalde toediening van ReFacto AF gedurende zes maanden. De verhoudingen van geometrische 'least-square'

gemiddelden van maand zes tot start-farmacokinetiek waren 107%, 100% en 104% voor respectievelijk K-waarde, AUC_t en AUC_∞ . De corresponderende 90% betrouwbaarheidsintervallen voor de verhoudingen van de geometrische gemiddelden van maand zes-tot-start van de bovengenoemde farmacokinetische parameters waren binnen het equivalentie raam van 80% tot 125%. Dit toont aan dat er geen tijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen van ReFacto AF zijn.

In dezelfde studie, waarin de geneesmiddelsterkte van ReFacto AF en een 'full-length' recombinant factor VIII (FLrFVIII) comparator, en de FVIII activiteit gemeten in patiëntenplasma allemaal werden bepaald door middel van dezelfde one-stage clotting assay in een centraal laboratorium, werd aangetoond dat ReFacto AF farmacokinetisch equivalent is aan FLrFVIII bij 30 eerder behandelde patiënten (≥ 12 jaar) gebruikmakend van de standaard bio-equivalentie benadering.

Bij PUPs zijn de farmacokinetische parameters van ReFacto geëvalueerd met behulp van de chromogene assay. Deze patiënten ($n=59$, mediane leeftijd 10 ± 8.3 maanden) hadden een gemiddelde 'incremental recovery' in week 0 van $1,5 \pm 0,6$ IE/dl per IE/kg (spreiding 0,2-2,8 IE/dl per IE/kg), welke lager was dan de waarde gezien bij PTPs behandeld met ReFacto in week 0 met een gemiddelde K-waarde van 2.4 ± 0.4 IE/dL per IE/kg (spreiding 1,1 tot 3,8 IE/dl per IE/kg). De gemiddelde 'incremental recovery' bij PUPs was stabiel in de tijd (5 visites gedurende een periode van twee jaar) en varieerden van 1,5 tot 1,8 IE/dl per IE/kg. Populatie farmacokinetische modellen waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens van 44 PUPs leidde tot een geschatte halfwaardetijd van $8,0 \pm 2,2$ uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens laten geen specifiek gevaar voor mensen zien gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis-toxiciteit en genotoxiciteit.

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeen potentieel of reproductieve toxiciteit verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose

Calciumchloridedihydraat

L-Histidine

Polysorbaat 80

Natriumchloride

Oplosmiddel

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen, waaronder andere infusie-oplossingen, gemengd worden.

Alleen de bijgeleverde infusieset dient te worden gebruikt omdat, als gevolg van adsorptie van de humane coagulatie factor VIII aan de interne oppervlakten van sommige infusiematerialen, falen van de behandeling kan optreden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon met poeder

2 jaar.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie zijn aangetoond voor 3 uur bij temperaturen tot 25°C.

Het product bevat geen conserveermiddel, en het gereconstitueerde product dient onmiddellijk of niet langer dan 3 uur na reconstitutie te worden gebruikt. Andere bewaartijden en condities na reconstitutie zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C). Niet invriezen om schade aan de voorgevulde injectiespuit te voorkomen.

Het product mag uit de gekoelde opslag worden gehaald en gedurende één periode van maximaal 3 maanden bij kamertemperatuur (tot 25°C) worden bewaard. Aan het eind van deze periode van bewaren bij kamertemperatuur mag het product niet teruggezet worden in de gekoelde opslag maar dient direct gebruikt te worden of te worden weggegooid.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking om deze te beschermen tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 IE poeder in een 10 ml flacon (type 1 glas) met een stop (butyl) en een 'flip-off' zegel (aluminium) en 4 ml oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (type 1 glas) met een zuigerstopper (butyl), een tip-dop (butyl) en een steriel flacon-adaptor-reconstitutiehelpmiddel, een steriele infusieset, alcoholdoekjes, een pleister en een gaasje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacon met gevriesdroogd poeder voor injectie dient te worden gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel (0,9% w/v natriumchloride oplossing) in de voorgevulde spuit, door gebruik te maken van het steriele flacon-adaptor-reconstitutiehelpmiddel. De flacon dient voorzichtig rondgedraaid te worden totdat al het poeder is opgelost.

Het product bevat, als het gereconstitueerd is, polysorbaat-80, waarvan bekend is dat het de extractie van di-(2-ethylhexyl)phtalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) versnelt. Dit dient in overweging genomen te worden gedurende het klaarmaken en toedienen van het product, inclusief bewaartijd die doorgebracht wordt in een PVC buis na reconstitutie. Het is belangrijk de aanbevelingen uit rubriek 6.3 nauwkeurig te volgen.

Na reconstitutie wordt de oplossing terug in de injectiespuit gezogen. De oplossing zal helder of een beetje opaalachtig en kleurloos zijn. De oplossing dient te worden weggegooid indien er sprake is van onzuiverheden of kleurveranderingen.

Alle niet gebruikte oplossing of afvalmateriaal dient te worden vernietigd volgens de ter plaatse geldende eisen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/103/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1999

Datum van hernieuwing van de vergunning: 15 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST