

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ReFacto AF 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ReFacto AF 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ReFacto AF 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ReFacto AF 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ReFacto AF 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
ReFacto AF 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
ReFacto AF 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
ReFacto AF 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
ReFacto AF 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ReFacto AF 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 250 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 500 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 1000 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 2000 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat nominaal 250 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat nominaal 500 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat nominaal 1000 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat nominaal 2000 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat nominaal 3000 IE* moroctocog alfa**.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing ongeveer 750 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 werd aangepast om alle exogene humane of dierlijke proteïnen in het celcultuurproces, de purificatie of uiteindelijke formulering te elimineren en tegelijkertijd werd de naam veranderd in ReFacto AF.

Hulpstof met bekend effect

Na reconstitutie, 1,27 mmol (29 mg) natrium per flacon of voorgevulde spuit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Wit(te) tot gebroken wit(te) cake/poeder
Helder, kleurloos oplosmiddel

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Wit(te) tot gebroken wit(te) cake/poeder in de bovenste kamer van de voorgevulde spuit
Helder, kleurloos oplosmiddel in de onderste kamer van de voorgevulde spuit

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.

Controles tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling wordt geadviseerd om de factor VIII-concentraties goed te bepalen om de toe te dienen dosis en de frequentie van de herhaalde infusies te bepalen. Individuele patiënten kunnen verschillen in hun respons op factor VIII, waardoor verschillende halfwaardetijden en 'recovery'-waarden kunnen worden getoond. De dosis op basis van het lichaamsgewicht dient mogelijk te worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. 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.

Wanneer de factor VIII-activiteit van patiënten wordt gecontroleerd tijdens behandeling met ReFacto AF, wordt het gebruik van de chromogene assay aanbevolen. Wanneer een *in vitro* 'one-stage clotting assay' op basis van de tromboplastinetijd (aPTT) wordt gebruikt om de factor VIII-activiteit te bepalen in bloedmonsters van patiënten, kunnen de resultaten van de plasma factor VIII-activiteit significant beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard die in de assay wordt gebruikt. Er kunnen tevens grote discrepanties zijn tussen de resultaten van assays die zijn verkregen door middel van een 'one-stage clotting assay' op basis van aPTT en de chromogene 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). Dit is met name van belang wanneer van laboratorium en/of reagens wordt veranderd.

Dosering

De dosis 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 IE (gerelateerd aan een internationale standaard voor factor VIII in plasma). Eén IE factor VIII-activiteit is equivalent aan de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal menselijk plasma.

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 (gekalibreerd met het 'one-stage assay') ongeveer gelijk aan 1,38 IE ReFacto AF (gekalibreerd met het chromogene assay). 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 personen met hemofilie A geadviseerd te worden om een adequate hoeveelheid factor VIII mee te nemen voor te voorziene behandeling tijdens het reizen. Patiënten dient geadviseerd te worden om contact op te nemen met hun zorgverlener voordat zij op reis gaan.

'On-demand'-behandeling

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 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 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		
Kleine chirurgische ingreep waaronder tandextractie	30-60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
Grote chirurgische ingreep	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.

Profylaxe

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.

Pediatrische patiënten

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 (jonger dan 6 jaar) met ReFacto AF behandeld worden (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische studies werden geen proefpersonen van 65 jaar en ouder opgenomen. In het algemeen dient de keuze van de dosis voor een oudere patiënt individueel te worden bepaald.

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

ReFacto AF wordt toegediend als een enkele minuten durende intraveneuze infusie 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.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Patiënten kunnen één van de sticker-labels op de flacon of voorgevulde spuit in hun agenda plakken om het batchnummer te documenteren of om bijwerkingen te melden.

Overgevoeligheid

Er zijn allergische overgevoeligheidsreacties op ReFacto AF waargenomen. Het geneesmiddel bevat sporen van hamstereiwitten. Als er overgevoeligheidssymptomen optreden, dient de patiënt te worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met de arts. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de vroege verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een beklemd gevoel in de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In het geval van een shock dient de medische standaardbehandeling voor een shock te worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen maar levenslang blijft bestaan alhoewel het maar soms voorkomt.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Meldingen van gebrek aan effect

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 (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire gebeurtenissen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Als het gebruik van een centraal-veneuze katheter (CVAD, central venous access device) wordt vereist, dient rekening te worden gehouden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterplaats (zie rubriek 4.8).

Natriumgehalte

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 1,27 mmol (29 mg) natrium per flacon of voorgevulde spuit, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse inname (ADI) van 2 g natrium voor een volwassene. Afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en de dosering van ReFacto AF kunnen patiënten meerdere injectieflacons of voorgevulde spuiten toegediend krijgen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als de patiënt een natriumarm dieet volgt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties tussen recombinante coagulatiefactor VIII-producten en andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd met factor VIII, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar omtrent vruchtbaarheid. 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 borstvoeding als het duidelijk geïndiceerd is.

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

ReFacto AF heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In zeldzame gevallen zijn overgevoeligheids- of allergische reacties op ReFacto waargenomen (waaronder mogelijk angio-oedeem, een brandend en stekend gevoel op de infuusplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een beklemd gevoel in de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling), en in sommige gevallen kan dit overgaan in ernstige anafylaxie, waaronder shock (zie rubriek 4.4).

ReFacto AF kan sporen van hamstereiwit bevatten. In zeer zeldzame gevallen is waargenomen dat er antilichamen tegen hamstereiwit werden ontwikkeld, maar er waren geen klinische gevolgen. In een onderzoek naar ReFacto hadden twintig van de 113 eerder behandelde patiënten (PTP's, *previously treated patients*) (18%) een verhoogde anti-CHO-antilichaamtiter, zonder enig duidelijk klinisch effect.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ReFacto AF, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, kan zich dit uiten in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Tabel met bijwerkingen

De tabel hieronder is opgesteld conform de MedDRA systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm). De frequenties werden op basis van de volgende conventie beoordeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). De tabel geeft de bijwerkingen weer die in de klinische studies met ReFacto of ReFacto AF zijn gemeld. De frequenties zijn gebaseerd op alle, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, in gepoolde klinische onderzoeken met 765 proefpersonen.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen	FVIII-remming (PUP's)*		FVIII-remming (PTP's)*
Immuunsysteem- aandoeningen			Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	
Zenuwstelselaan- doeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Perifere neuropathie; slaperigheid; dysgeusie
Hartaandoeningen			Angina pectoris; tachycardie; palpitaties
Bloedvataandoeningen		Hemorragie; hematoom	Hypotensie; tromboflebitis; blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen	Hoesten		Dyspneu
Maagdarmsstelselaan- doeningen		Diarree; braken; buikpijn; misselijkheid	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria; uitslag; pruritus	Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- doeningen	Artralgie	Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Rillingen; reactie op de plaats van de katheter	Asthenie; reactie op de plaats van injectie; pijn op de plaats van injectie; ontsteking op de plaats van injectie
Onderzoeken		Antilichaamtest positief; anti-factor VIII antilichaamtest positief	Verhoogde aspartaataminotransferase; verhoogde alanineaminotransferase; verhoogde bilirubinegehalte in het bloed; verhoging van creatininefosfokinase

* Frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle FVIII-producten waarin patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid van ReFacto AF werd geëvalueerd in onderzoeken met zowel eerder behandelde volwassenen als eerder behandelde kinderen en adolescenten (n=18, leeftijd 12-16 jaar in een studie en n=49, leeftijd 7-16 jaar in een ondersteunende studie), met een tendens van hogere frequenties van bijwerkingen bij kinderen van 7-16 jaar vergeleken met volwassenen. Aanvullende ervaring met betrekking tot de veiligheid bij kinderen is opgedaan in onderzoeken met zowel eerder behandelde (n=18, leeftijd < 6 jaar en n=19, leeftijd 6 tot < 12 jaar) als niet eerder behandelde (n=23, leeftijd < 6 jaar) patiënten. Deze ervaring ondersteunt een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (website: www.fagg.be; e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met recombinante coagulatiefactor VIII-producten gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 Willebrand-factor 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.

Klinische werkzaamheid

De gegevens in onderstaande tabel hebben betrekking op PUP- en PTP-gegevens uit onderzoeken naar ReFacto AF bij patiënten < 12 jaar.

Consumptie- en werkzaamheidsresultaten bij pediatrie patiënten

	PTP's <6 jaar	PTP's 6 tot <12 jaar	PUP's <6 jaar
Dosis op basis van gewicht (IE/kg) per profylaxe-infusie ^a mediaan (min, max)	N=14 36 IE/kg (28, 51)	N=13 32 IE/kg (21, 49)	N=22 46 IE/kg (17, 161)
Totaal ABR alle proefpersonen ^b mediaan (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Totaal ABR voor personen die meldden een 'on-demand'-schema te volgen bij de start ^c mediaan (min, max)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Totaal ABR voor proefpersonen die meldden een profylaxeschema te volgen bij de start ^c mediaan (min, max)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dosis op basis van gewicht (IE/kg) per bloedingsepisode voor bloedingsbehandeling mediaan (min, max)	N=13 35 IE/kg (28, 86)	N=14 33 IE/kg (17, 229)	N=21 55 IE/kg (11, 221)
% bloedingen succesvol behandeld met ≤2 infusies	98,7%	98,8%	96,7%

^a De dosis en frequentie van ReFacto AF werden tijdens het onderzoek voorgeschreven naar het oordeel van de arts, volgens de lokale standaardzorg.

^b Proefpersonen in het PUP-onderzoek waren niet verplicht om een regelmatige continue profylaxebehandeling te volgen; met uitzondering van één proefpersoon (met alleen 'on-demand' (OD)-behandeling) kregen de meeste proefpersonen echter regelmatige profylaxe-infusies. Een aantal proefpersonen begon met OD-infusies, maar schakelde gedurende hun deelname over op profylaxebehandeling, en sommigen kregen alleen sporadisch profylaxe-infusies.

^c Proefpersonen in het PTP-onderzoek meldden hun FVIII-behandelingsmodaliteit (profylaxe of 'on-demand') bij de start en waren niet verplicht deze modaliteit te blijven volgen als voorwaarde voor deelname aan het onderzoek. De dosis en frequentie van ReFacto AF werden tijdens het onderzoek voorgeschreven naar het oordeel van de arts, volgens de lokale standaardzorg.

Afkortingen: ABR = op jaarbasis berekend aantal bloedingen (*Annual Bleeding Rate*)

Het is belangrijk om te vermelden dat het op jaarbasis berekende aantal bloedingen (*annualised bleeding rate*, ABR) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Immuuntolerantie-inductie

Er zijn gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) verzameld bij patiënten met hemofilie A die remmers tegen factor VIII hadden ontwikkeld. Als onderdeel van de hoofdstudie met ReFacto in PUP's zijn van 25 patiënten ITI-gegevens bekeken (15 met hoge titers, 10 met lage titers). Van deze 25 patiënten hadden er 20 een daling in de remmertiters naar < 0,6 BE/ml, van wie 11 van de 15 oorspronkelijk hoge titers (≥ 5 BE/ml) en 9 van de 10 lage titers hadden. Van de 6 patiënten die lage titers aan remmers ontwikkelden maar bij wie geen ITI werd toegepast, was er bij 5 sprake van een vergelijkbare titerafname. Er zijn geen langetermijngegevens beschikbaar.

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
'Recovery' (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} = halfwaardetijd; CL = klaring; FVIII:C = FVIII-activiteit; MRT = 'mean residence time'

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 'recovery', 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 'recovery', 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 'recovery' in week 0 van 1,5 ± 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 'recovery' van 2,4 ± 0,4 IE/dL per IE/kg (spreiding 1,1 tot 3,8 IE/dl per IE/kg). De gemiddelde '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 ± 2,2 uur.

In een onderzoek van ReFacto AF met 19 PUP's was de 'recovery' bij aanvang van de studie bij de 17 kinderen in de leeftijd van 28 dagen tot jonger dan 2 jaar 1,32 ± 0,65 IE/dl per IE/kg en bij de 2 kinderen van 2 tot < 6 jaar was de 'recovery' 1,7 en 1,8 IE/dl per IE/kg. Met uitzondering van gevallen waarin remmers werden gedetecteerd was de gemiddelde 'recovery' stabiel in de tijd (6 bezoeken gedurende een periode van 2 jaar) en varieerden de individuele waarden van 0 (in aanwezigheid van een remmer) tot 2,7 IE/dl per IE/kg.

In de onderstaande tabel worden de farmacokinetische parameters van ReFacto AF weergegeven die werden waargenomen na een dosis van 50 IE/kg in een onderzoek met 37 pediatrische PTP's.

Gemiddelde \pm SD farmacokinetische parameters van FVIII na een eenmalige dosis van 50 IE/kg bij pediatrische PTP's

PK parameter	Aantal proefpersonen	Gemiddelde ^a \pm SD
'Recovery', IE/dl per IE/kg		
Leeftijd <6 jaar	17	1,7 \pm 0,4
Leeftijd 6 tot <12 jaar	19	2,1 \pm 0,8
C_{max} , IE/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IE·u/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, u ^b	14	9,1 \pm 1,9
CL, ml/u/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometrisch gemiddelde (geometrisch VC%) voor alles, behalve voor aritmetisch gemiddelde \pm SD voor incrementele 'recovery' en $t_{1/2}$.

^b Alleen patiënten van 6 tot <12 jaar.

Afkortingen: C_{max} = maximale waargenomen plasmaconcentratie; VC = variatiecoëfficiënt; AUC_{inf} = oppervlakte onder plasmaconcentratie-tijdprofiel van tijdstip nul geëxtrapoleerd naar oneindig; $t_{1/2}$ = terminale halfwaardetijd; CL = klaring; V_{ss} = steady-state distributievolume.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering 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

Bij gebrek aan 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 coagulatiefactor VIII aan de interne oppervlakken van sommige infusiematerialen, falen van de behandeling kan optreden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

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 het gebruikt te worden of te worden afgevoerd.

Na reconstitutie

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

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar het product in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

250 IE, 500 IE, 1000 IE of 2000 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-reconstitutiehulpmiddel, een steriele infusieset, alcoholdoekjes, een pleister en een gaasje.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE of 3000 IE gevriesdroogd poeder in de bovenste kamer en 4 ml oplosmiddel in de onderste kamer van de voorgevulde spuit (type 1 glas) met butylrubberen zuigers en afsluiting, één zuigerstaaf voor de montage, een polypropyleen steriele ontluchtingsdop, een steriele infusieset, alcoholdoekjes, een pleister en een gaasje.

Verpakkingsgrootte van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

De flacon met gevriesdroogd poeder voor injectie dient te worden gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel [natriumchloride oplossing 9 mg/ml (0,9%)] in de voorgevulde spuit, door gebruik te maken van het steriele flacon-adaptor-reconstitutie-hulpmiddel. De flacon dient voorzichtig rondgedraaid te worden totdat al het poeder is opgelost. Zie rubriek 3 van de bijsluiter voor aanvullende informatie over reconstitutie en toediening.

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 zichtbare deeltjes of kleurveranderingen.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Het gevriesdroogde poeder in de bovenste kamer van de voorgevulde spuit dient te worden gereconstitueerd met het oplosmiddel [natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%)] in de onderste kamer van de voorgevulde spuit. De voorgevulde spuit dient voorzichtig rondgedraaid te worden totdat al het poeder is opgelost. Zie rubriek 3 van de bijsluiter voor aanvullende informatie over reconstitutie en toediening.

Na reconstitutie zal de oplossing helder of een beetje opaalachtig en kleurloos zijn. De oplossing dient te worden afgevoerd indien er sprake is van zichtbare deeltjes of kleurveranderingen.

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 de verstreken bewaartijd in een PVC-buis na reconstitutie. Het is belangrijk de aanbevelingen uit rubriek 6.3 nauwkeurig te volgen.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1999
Datum van laatste verlenging: 15 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

20J20