1. LÆGEMIDLETS NAVN

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske
Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 250 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 500 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 1000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 2000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder nominelt 3000 IE* moroctocog alfa**.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning ca. 750 IE moroctocog alfa.

*Styrken (Internationale Enheder) bestemmes ved anvendelse af kromogentest ifølge den Europæiske Farmakopé. Den specifikke aktivitet for ReFacto AF er 7.600-13.800 IE/mg protein.

**Human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i kinesiske hamsterovarieceller (CHO). Moroctocog alfa er et glycoprotein med 1438 aminosyrer med en sekvens,

som kan sammenlignes med faktor VIII 90 + 80 kDA-formen (dvs. B-domænet fjernet), og med de samme post-translationelle modifikationer, der findes i molekyler udvundet fra plasma.

Fremstillingsprocessen for ReFacto AF blev modificeret for at eliminere alle exogene, humant eller animalsk afledte proteiner i celledyrkningsprocessen, oprensningen og den endelige formulering, og samtidig blev navnet ændret til ReFacto AF.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Efter rekonstituering er der 1,27 mmol (29 mg) natrium pr. hætteglas eller fyldt injektionssprøjte

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white pulver/kage
Klar, farveløs solvens

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hvidt til off-white kage/pulver i øverste kammer af den fyldte injektionssprøjte
Klar, farveløs solvens i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ReFacto AF er indiceret til kontrol og forebyggelse af blødningsepisoder hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel eller klassisk hæmofili).

ReFacto AF er velegnet til voksne og børn i alle aldre, samt nyfødte.

ReFacto AF indeholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes under supervision af en læge, der har erfaring med behandling af hæmofili A.

Overvågning af behandling

Under behandlingen anbefales relevant måling af faktor VIII-niveauer for at styre den dosis, der skal indgives, og hyppighederne af de gentagne infusioner. De enkelte patienters respons over for faktor VIII kan variere, således at der udvises forskellige halveringstider og genfindinger. Doser baseret på kropsvægt kan kræve justering hos under- eller overvægtige patienter. Især i tilfælde af større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (plasmafaktor VIII-aktivitet) helt nødvendig.

Ved monitorering af patientens faktor VIII-aktivitet under behandling med ReFacto AF anbefales det at anvende den kromogeniske analyse. Ved brug af en *in vitro* thromboplastintid (aPTT)-baseret

éttrins-koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor VIII-aktivitet i patienters blodprøver kan resultater for faktor VIII-aktivitet i plasma være væsentligt påvirkede både af typen af aPTTT-reagens og den referencestandard, som benyttes i analysen. Der kan desuden være signifikante uoverensstemmelser mellem de analyseresultater, der opnås med en aPTT-baseret éttrins-koagulationsanalyse og den kromogeniske analyse. Resultaterne fra éttrinskoagulationsanalysen er typisk 20-50 % lavere end resultaterne fra den kromogeniske substratanalyse. ReFacto AF-laboratoriestandarden kan anvendes til at korrigere for denne uoverensstemmelse (se pkt. 5.2). Dette er især vigtigt, når laboratoriet og/eller de anvendte reagenser udskiftes.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsterapien er afhængige af sværhedsgraden af faktor VIII-mangel, af lokalisering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand. Indgivelsesdoserne bør titreres efter patientens kliniske respons. Hvis der findes en inhibitor, kan det være nødvendigt med højere doser eller en passende specifik behandling.

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII udtrykkes i Internationale Enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i IE (i forhold til en International Standard for faktor VIII i plasma). En IE af faktor VIII-aktivitet svarer til den mængde faktor VIII, der er i 1 ml normalt, humant plasma.

Et andet moroctocog alfa-produkt, der er godkendt til anvendelse uden for Europa, har en anden fastlagt fremstillingsstyrke, som er blevet kalibreret i forhold til WHO's internationale standard ved brug af en éttrins-koagulationsanalyse: Dette produkt har handelsnavnet XYNTHA. På grund af forskellen på metoderne ved fastsættelse af styrken af XYNTHA og ReFacto AF svarer 1 IE XYNTHA (kalibreret éttrinsanalyse) til ca. 1,38 IE ReFacto AF (kalibreret kromogenisk analyse). Hvis en patient, som normalt behandles med XYNTHA, får ordineret ReFacto AF, kan den behandlende læge overveje at justere dosisanbefalingerne baseret på faktor VIII-genfindingsværdierne.

Personer med hæmofili A skal med udgangspunkt i deres aktuelle regimen rådes til at medbringe en passende forsyning af faktor VIII-produktet til forventet behandling i forbindelse med rejser. Patienterne skal rådes til at kontakte deres læge, før de rejser.

Behovsbaseret behandling

Beregning af den nødvendige dosis af faktor VIII baseres på erfaringen, at en IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt forøger plasmafaktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis fastsættes ved brug af følgende formel:

Antal krævede enheder (IE) = kropsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (% eller IE/dl) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl), hvor 0,5 IE/kg per IE/dl repræsenterer den reciprokke værdi af genfinding af faktor VIII, som normalt observeres efter infusion af faktor VIII.

Den indgivne mængde og indgivelsesfrekvensen skal altid justeres i forhold til den kliniske virkning i de enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende hæmoragiske begivenheder bør faktor VIII-aktiviteten ikke falde til under de givne plasmaniveauer (i % af det normale eller i IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende doseringstabel kan anvendes som vejledning ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/ Type kirurgisk indgreb	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/ Behandlingens varighed (dage)
Blødning		
Tidlig hæmarthron, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gentages for hver 12-24 timer. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden som indikeret af smerte er afhjulpet, eller heling er opnået.
Mere omfattende hæmarthron, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Gentag infusion for hver 12-24 timer i 3-4 dage eller mere, til smerte og akut invaliditet er afhjulpet
Livstruende blødninger	60-100	Gentag infusion for hver 8-24 timer, til faren er afhjulpet.
Kirurgi		
Mindre kirurgiske indgreb herunder tandudtrækning	30-60	For hver 24 timer, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
Større kirurgiske indgreb	80-100 (præ- og post-operativt)	Gentag infusion for hver 8-24 timer, indtil tilstrækkelig sårheling, derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse
Som rutinemæssig forebyggelse af spontane blødninger hos patienter med svær hæmofili A bør der gives doser på 20-40 IE af faktor VIII pr. kg kropsvægt med intervaller på 2 til 3 dage. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere doseringsintervaller eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population
Det må forventes, at der er behov for en øget dosis ved behandling af yngre børn (under 6 år) med ReFacto AF i forhold til den dosis, der anvendes til voksne og ældre børn (se pkt. 5.2).

Ældre
Kliniske studier inkluderede ikke forsøgspersoner på 65 år og derover. Dosisvalg for ældre patienter skal generelt set tilpasses individuelt.

Nedsat nyre- eller leverfunktion
Dosisjustering til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt i kliniske afprøvninger.

Administration

Intravenøs anvendelse.

ReFacto AF indgives ved intravenøs (i.v.) infusion over flere minutter efter rekonstituering af det frysetørrede pulver til injektionsvæske med 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske (medfølger). Indgivelseshastigheden bør justeres alt efter patientens velbefindende.

Passende uddannelse anbefales til personer, der ikke er sundhedsfagligt uddannede, som skal indgive produktet.

Se pkt. 6.6 for instruktioner om rekonstituering før indgivelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienterne kan klæbe en af de aftagelige etiketter, der findes på hætteglasset eller den fyldte injektionssprøjte, i deres dagbog for at dokumentere batchnummeret eller for at indberette bivirkninger.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er set med ReFacto AF. Lægemidlet indeholder spor af hamsterproteiner. Ved symptomer på overfølsomhed bør patienter rådes til at ophøre med at bruge lægemidlet straks og kontakte deres læge. Patienter skal oplyses om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk og anafylaksi.

Ved chok skal den medicinske standardbehandling for chok anvendes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men varer ved resten af livet selvom risikoen ikke er almindelig.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Rapporter om manglende virkning

Fra de kliniske undersøgelser og på baggrund af undersøgelser, som er udført efter markedsføringen af ReFacto, er der modtaget rapporter om mangel på virkning, primært hos patienter i profylaktisk behandling. Den manglende virkning af ReFacto er beskrevet som blødning i mål-ledene, blødning i nye led eller en subjektiv følelse hos patienten af nye blødninger. Ved ordination af ReFacto AF er det vigtigt at foretage en individuel titrering og kontrol af hver patients faktor-niveau for at sikre tilstrækkelig terapeutisk respons (se pkt 4.8).

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII forøge den kardiovaskulære risiko.

Kateter-relaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet overvejes (se pkt. 4.8).

Natriumindhold

Efter rekonstituering indeholder dette lægemiddel 1,27 mmol (29 mg) natrium pr. hætteglas eller fyldt injektionssprøjte, svarende til 1,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse (ADD) af 2 g natrium for en voksen. Afhængigt af patientens legemsvægt og doseringen af ReFacto AF kan patienterne få flere hætteglas eller fyldte injektionssprøjter. Dette bør tages i betragtning, hvis patienten er på en diæt med lavt natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke indberettet interaktion mellem rekombinante koagulationsfaktor VIII-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ingen dyrestudier under graviditet og amning er gennemført med faktor VIII, og der foreligger derfor ingen data om fertilitet. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder findes ingen erfaringer vedrørende brug af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

ReFacto AF har ingen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende eller stikkende fornemmelse ved infusionsstedet, kuldegysninger, rødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, lethargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikken, opkast, hvæsende vejrtrækning) er i sjældne tilfælde blevet set ved ReFacto og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi, herunder chok (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme spormængder af hamsterprotein i ReFacto AF. I meget sjældne tilfælde er der set udvikling af antistoffer mod hamsterprotein, men der er ikke konstateret kliniske følgetilstande. I en undersøgelse af ReFacto havde tyve ud af 113 (18 %) tidligere behandlede patienter (PTP'er) en øget anti-CHO-antistoftiter uden nogen synlig klinisk effekt.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ReFacto AF. Hvis disse inhibitorer opstår, kan tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er i overensstemmelse med MedDRA's systemorganklassifikation (SOC- og foretrukken term-niveau). Frekvenser er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) og ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100). Tabellen anfører bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier med ReFacto eller ReFacto AF. Frekvenserne er baseret på alle behandlingsfremkaldte bivirkninger i poolede kliniske studier med 765 forsøgspersoner.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	**Meget almindelig ≥ 1/10**	**Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10**	**Ikke almindelig ≥ 1/1000 til < 1/100**
Blod og lymfesystem	FVIII-inhibitor (PUP'er) *		FVIII-inhibitor (PTP'er)*
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Perifer neuropati, søvnighed, dysgeusi
Hjerte			Angina pectoris, takykardi, palpitationer
Vaskulære sygdomme		Hæmoragi, hæmatom	Hypotension, thrombophlebitis, rødme
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen		Diarré, opkastning, abdominale smerter, kvalme	
Hud og subkutane væv		Urticaria, udslæt, pruritus	Hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Kuldegysninger, reaktion på kateterstedet	Asteni, reaktion på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet
Undersøgelser		Antistoftest positiv, anti-faktor VIII-antistoftest positiv	Forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet blodbilirubin, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet

* Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, der inkluderede patienter med svær hæmofili A. PTP'er = tidligere behandlede patienter, PUP'er = tidligere ubehandlede patienter

Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om et tilfælde af en cyste hos en 11-årig patient og en hændelse beskrevet som konfusion hos en 13-årig patient. Disse tilfælde var muligvis relateret til behandling med ReFacto AF.

Sikkerheden af ReFacto AF blev evalueret i undersøgelser med både tidligere behandlede voksne og tidligere behandlede børn og unge (i alderen 12-16 år i en undersøgelse (n=18), og i alderen 7-16 år i

en understøttende undersøgelse (n=49)), og der er en tendens til en højere bivirkningsfrekvens hos børn i alderen 7-16 år sammenlignet med voksne. Der er blevet indsamlet yderligere sikkerhedsoplysninger hos børn i undersøgelser med både tidligere behandlede patienter (i alderen < 6 år (n=18) og i alderen 6 til < 12 år (n=19)) og tidligere ubehandlede patienter (i alderen < 6 år (n=23)), som understøtter en sikkerhedsprofil svarende til den, der blev observeret hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika, koagulationsfaktor VIII;
ATC-kode: B02BD02.

ReFacto AF indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (moroctocog alfa) uden B-domæne. Det er et glycoprotein med en molekylmasse på ca. 170.000 Da, som består af 1438 aminosyrer. ReFacto AF har funktionelle egenskaber, der kan sammenlignes med endogen faktor VIII.
Faktor VIII-aktiviteten er betydeligt nedsat hos patienter med hæmofili A, og substitutionsterapi er derfor nødvendig.

Når faktor VIII injiceres i en patient med hæmofili, går den i forbindelse med von Willebrand-faktoren i patientens kredsløb.

Aktiveret faktor VIII virker som en kofaktor for aktiveret faktor IX, hvorved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X fremskyndes. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbestemt, arvelig blodkoagulationssygdom, der skyldes nedsat indhold af faktor VIII:C og medfører kraftig blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af traumer i forbindelse med ulykker eller operation. Ved substitutionsterapi øges indholdet af faktor VIII i plasma, hvorved det bliver muligt at opnå en midlertidig korrektion af faktormanglen og en afhjælpning af blødningstendenserne.

Klinisk virkning

Dataene i nedenstående tabel vedrører PUP- og PTP-data fra undersøgelser med ReFacto AF hos patienter på < 12 år.

Indtagelse og virkning hos pædiatrisk population

	PTP'er < 6 år	**PTP'er 6 til < 12 år**	**PUP'er < 6 år**
Dosis efter vægt (IE/kg) pr. forebyggende infusion [a] median (min.; maks.)	N=14 36 IE/kg (28; 51)	N=13 32 IE/kg (21; 49)	N=22 46 IE/kg (17;161)
Samlet antal blødninger pr. år for alle forsøgspersoner [b] median (min.; maks)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Samlet antal blødninger pr. år for forsøgspersoner, der rapporterede, at de fulgte en behovsrelateret behandling ved baseline [c] median (min.; maks)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Samlet antal blødninger pr. år for forsøgspersoner, der rapporterede, at de fulgte en forebyggende behandling ved baseline[c] median (min.; maks)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dosis efter vægt (IE/kg) pr. blødningsepisode til behandling af blødning median (min.; maks)	N=13 35 IE/kg (28; 86)	N=14 33 IE/kg (17; 229)	N=21 55 IE/kg (11; 221)
% af blødninger, hvor behandlingen lykkedes efter ≤ 2 infusioner	98,7 %	98,8 %	96,7 %

[a] Dosis og hyppighed af ReFacto AF, som blev ordineret under hele undersøgelsen, skete efter investigators skøn iht. lokal standardbehandling.
[b] Forsøgspersoner i PUP-undersøgelsen var ikke forpligtet til at følge en regelmæssig, fortløbende, forebyggende behandling. Størstedelen af forsøgspersonerne fik dog regelmæssige forebyggende infusioner, med undtagelse af én forsøgsperson (som kun fik behovsrelateret behandling). Flere forsøgspersoner startede med behovsrelateret behandling, men skiftede til forebyggende behandling i løbet af undersøgelsen, og nogle forsøgspersoner fik kun sporadiske forebyggende infusioner.
[c] Forsøgspersoner i PTP-undersøgelsen rapporterede deres faktor VIII-behandlingsform (forebyggende eller behovsrelateret) ved baseline, og de var ikke forpligtet til at fortsætte denne behandlingsform for at kunne deltage i undersøgelsen. Dosis og hyppighed af ReFacto AF, som blev ordineret under hele undersøgelsen, skete efter investigators skøn iht. lokal standardbehandling.

Bemærk, at antal blødninger pr. år ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske undersøgelser.

Induktion af immuntolerans

Data for induktion af immuntolerans (ITI) er blevet indsamlet fra patienter med hæmofili A, der havde udviklet faktor VIII-inhibitorer. Som en del af det pivotale studie med ReFacto hos PUP'er blev ITI-data fra 25 patienter vurderet (15 med høje titre, 10 med lave titre). Ud af disse 25 patienter havde 20 et fald i inhibitortiter til < 0,6 BE/ml, heraf 11 ud af 15 med oprindelig høj titer (≥ 5 BE/ml) og 9 ud af 10 med lav titer. Ud af 6 patienter, der havde udviklet lav titer-inhibitorer, men ikke fik ITI, havde 5 tilsvarende fald i titer. Langsigtede resultater foreligger ikke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved ReFacto, der er udledt af en overkrydsningsundersøgelse med ReFacto og et plasmaderiveret FVIII-koncentrat under anvendelse af den kromogeniske substratanalyse (se pkt. 4.2) hos 18 tidligere behandlede patienter, er anført i nedenstående tabel.

Estimater for farmakokinetiske parametre for ReFacto hos tidligere behandlede patienter med hæmofili A			
Farmakokinetisk parameter	Middel	SD	Median
AUC_t (IE·time/ml)	19,9	4,9	19,9
$t_{1/2}$ (time)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/time·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (time)	20,2	7,4	18,0
Genfinding (IE/dl stigning i FVIII:C pr. IE/kg indgivet FVIII)	2,4	0,38	2,5

Forkortelser: AUC_t = areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra nul til sidste målbare koncentration; $t_{1/2}$ = halveringstid; CL = clearance; FVIII:C = FVIII-aktivitet; MRT = middel residenstid

I en undersøgelse, hvor styrken af ReFacto AF, ReFacto og FVIII-aktiviteten i patientplasma blev målt under anvendelse af den kromogeniske substratanalyse, viste det sig, at ReFacto AF var bioækvivalent med ReFacto. Rationerne af middelværdierne fundet ved mindste kvadraters metode for ReFacto AF i forhold til ReFacto var 100,6 %, 99,5 % og 98,1 % for henholdsvis genfinding, AUC_t og AUC_∞ (areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra tid nul til uendelig). De tilsvarende 90 %-konfidensintervaller for forholdet mellem de geometriske middelværdier for ReFacto AF og ReFacto lå inden for bioækvivalensintervallet på 80 % til 125 %, hvilket påviste bioækvivalens mellem ReFacto AF og ReFacto.

I en farmakokinetisk overkrydsningsstudie blev de farmakokinetiske parametre for ReFacto AF bestemt ved behandlingsstart (baseline) og fulgt op hos 25 tidligere behandlede patienter (≥12 år) efter gentagen indgift af ReFacto AF i seks måneder. Ratioerne for geometriske mindste kvadraters farmakokinetiske middelværdier ved måned 6 i forhold til baseline var 107 %, 100 % og 104 % for henholdsvis genfinding, AUC_t og AUC_∞. De tilsvarende 90 %-konfidensintervaller omkring ratioerne for måned 6 i forhold til baseline for de ovennævnte farmakokinetiske parametre lå inden for ækvivalensintervallet på 80 % til 125 %. Dette tyder på, at der ikke er nogen tidsafhængige ændringer i de farmakokinetiske egenskaber for ReFacto AF.

I samme undersøgelse, hvor lægemiddelstyrken for ReFacto AF og for et sammenligningspræparat med rekombinant faktor VIII i fuld længde (FLrFVIII) samt FVIII-aktiviteten målt i patientplasmaprøver blev bestemt under anvendelse af den samme éttrins-koagulationsanalyse på et centralt laboratorium, viste ReFacto AF sig under anvendelse af standard bioækvivalensmetoden at være farmakokinetisk ækvivalent med FLrFVIII hos 30 tidligere behandlede patienter (≥12 år).

Hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) blev de farmakokinetiske parametre for ReFacto evalueret under anvendelse af den kromogeniske analyse. Disse patienter (n=59; medianalder 10 ± 8,3 måneder) havde en gennemsnitlig genfinding i uge 0 på 1,5 ± 0,6 IE/dl pr. IE/kg (interval 0,2-2,8 IE/dl pr. IE/kg), hvilket var lavere end den, der blev opnået hos tidligere behandlede patienter, der fik ReFacto i uge 0 med en gennemsnitlig genfinding på 2,4 ± 0,4 IE/dl pr. IE/kg (interval 1,1-3,8 IE/dl pr. IE/kg). I PUP-gruppen var den gennemsnitlige genfinding stabil over tid (5 besøg i løbet af 2 år) og lå fra 1,5 til 1,8 IE/dl pr. IE/kg. Farmakokinetisk populationsmodellering med data fra 44 tidligere ubehandlede patienter gav en gennemsnitlig, estimeret halveringstid på 8,0 ± 2,2 timer.

I en undersøgelse med ReFacto AF hos 19 PUP'er havde 17 børn i alderen 28 dage til under 2 år genfinding i begyndelsen af undersøgelsen på 1,32 ± 0,65 IE/dl pr. IE/kg, og 2 børn i alderen 2 til < 6 år på 1,7 og 1,8 IE/dl pr. IE/kg. Bortset fra de tilfælde, hvor der blev påvist inhibitorer, var den gennemsnitlige genfinding den samme over tid (6 besøg i løbet af en 2-årig periode), og individuelle værdier varierede fra 0 (ved tilstedeværelse af inhibitor) til 2,7 IE/dl pr. IE/kg.

Tabellen nedenfor viser de farmakokinetiske parametre for ReFacto AF, der blev observeret efter en dosis på 50 IE/kg i en undersøgelse hos 37 pædiatriske PTP'er.

Middel ± SD faktor VIII farmakokinetiske parametre efter en enkelt dosis på 50 IE/kg hos pædiatriske PTP'er		
PK parameter	Antal forsøgspersoner	Middel[a]± SD
Genfinding, IE/dl pr. IE/kg		
I alderen < 6 år	17	1,7 ± 0,4
I alderen 6 til 12 år	19	2,1 ± 0,8
C_{max}, IE/ml[b]	19	0,9 (45)
AUC_{inf}, IE·h/ml[b]	14	9,9 (41)
$t_{½}$, h[b]	14	9,1 ± 1,9
CL, ml/h/kg[b]	14	4,4 (30)
V_{ss}ml/kg[b]	14	56,4 (15)

[a] Geometrisk middelværdi (geometrisk CV%) for alle, undtagen aritmetisk middelværdi ± SD for trinvis genfinding og $t_{½}$.
[b] Kun patienter i alderen 6 til < 12 år.
Forkortelser: C_{max}, maksimal observeret plasmakoncentration, CV, variationskoefficient, AUC_{inf}, areal under plasmakoncentrations-tids-kurven fra tid nul til uendelig, $t_{½}$, terminal halveringstid, CL, clearance, V_{ss}, steady state distributionsvolumen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der er ikke foretaget nogen undersøgelser af karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver
Saccharose
Calciumchloriddihydrat
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumchlorid

Solvens
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, herunder andre infusionsopløsninger.

Kun det medfølgende infusionssæt må anvendes, da behandlingssvigt kan opstå som følge af absorption af human koagulationsfaktor VIII i de indvendige overflader på visse typer infusionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Produktet kan fjernes fra køleskab i en enkelt periode på højst 3 måneder ved stuetemperatur (op til 25 °C). Efter denne opbevaringsperiode ved stuetemperatur må produktet ikke opbevares i køleskab igen, men skal anvendes eller bortskaffes.

Efter rekonstituering

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i brug i 3 timer ved temperaturer på op til 25°C.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsningProduktet indeholder ikke konserveringsmiddel, og det rekonstituerede produkt skal anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er brugerens ansvar.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel, og det rekonstituerede produkt skal anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstituering eller fjernelse af den grå spidshætte. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar produktet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
250 IE, 500 IE, 1000 IE eller 2000 IE pulver i et 10 ml-hætteglas (type 1-glas) med en prop (butyl) og flip-off-forsegling (aluminium) og 4 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med en stempelprop (butyl), en kappe (butyl) og en steril hætteglasadapter til rekonstituering, et sterilt infusionssæt, alkoholkompresser, plaster og et kompres.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE eller 3000 IE frysetørret pulver i det øverste kammer og 4 ml solvent i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte (type 1-glas) med butylgummistempler og -lukning, én stempelstang pr. enhed, en udluftet steril hætte af polypropylen, et sterilt infusionssæt, spritservietter, plaster og et kompres.

Pakningsstørrelse: 1 sæt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Det frysetørrede pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres med den medfølgende solvens [0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske] fra den fyldte injektionssprøjte under anvendelse af den sterile hætteglasadapter til rekonstituering. Hætteglasset skal rystes forsigtigt, indtil alt pulveret er opløst. Se indlægssedlen, pkt. 3, for at få yderligere oplysninger om rekonstitution og indgift.

Efter rekonstituering trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. Opløsningen vil være klar eller let

opalagtig og farveløs. Opløsningen skal kasseres, hvis der er synlige partikler, eller misfarvning observeres.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Det frysetørrede pulver i det øverste kammer af den fyldte injektionssprøjte skal rekonstitueres med solventen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9%)-opløsning] i det nederste kammer af den fyldte injektionssprøjte. Den fyldte injektionssprøjte skal drejes forsigtigt, indtil alt pulveret er opløst. Se indlægssedlen, pkt. 3, for at få yderligere oplysninger om rekonstituering og indgift.

Efter rekonstitution vil opløsningen være klar eller let opalagtig og farveløs. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning.

Produktet indeholder efter rekonstitution polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionsraten af di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylklorid (PVC). Der skal tages højde for dette i forbindelse med forberedelse og indgivelse af produktet, inklusive opbevaringstiden i en PVC-beholder efter rekonstitution. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 6.3 følges nøje.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 1999
Dato for seneste fornyelse: 15. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. oktober 2020

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.