ReFacto AF 1.000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 250 I.E. Moroctocog alfa.

* Die Aktivität (Internationale Einheiten, I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopoe beschriebenen chromogenen Assays bestimmt. Die spezifische Aktivität von ReFacto AF beträgt 7.600 bis 13.800 I.E./ mg Protein.

** Humaner Gerinnungsfaktor VIII, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird. Moroctocog alfa ist ein Glykoprotein mit 1.438 Aminosäuren mit einer Aminosäuresequenz, die der 90- und 80-kDa-Form von Faktor VIII entspricht (d.h., die B-Domäne ist entfernt) und hat posttranslationale Modifikationen, die denen des aus Plasma gewonnenen Moleküls ähnlich sind.

Der Herstellungsprozess von ReFacto wurde geändert, um jegliches exogene, vom Menschen oder Tier stammende Protein im Zellkulturprozess, bei der Aufreinigung oder in der Endformulierung zu eliminieren. Gleichzeitig wurde der Handelsname in ReFacto AF geändert.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Nach Rekonstitution 1,23 mmol (29 mg) Natrium je Durchstechflasche.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißer/weißgrauer Pulverkuchen/Pulver. Klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).
ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.
ReFacto AF enthält keinen Von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie A erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Die für ReFacto AF angegebene Aktivität basiert auf dem in der Europäischen Pharmakopoe beschriebenen chromogenen Assay, der verwendet wurde, um die Aktivität des Herstellungsstandards unter Nutzung des chromogenen Assays gegen den internationalen WHO-Standard zu kalibrieren. Bei der Überwachung der Spiegel der Faktor-VIII-Aktivität während der Behandlung mit ReFacto AF wird die Verwendung des in der Europäischen Pharmakopoe beschriebenen chromogenen Assays ausdrücklich empfohlen. Der chromogene Assay bringt Ergebnisse, die höher sind als die, die bei Verwendung des One-Stage-Gerinnungsassays beobachtet werden. Typischerweise sind die Ergebnisse des One-Stage-Gerinnungsassays 20 – 50% niedriger als die des chromogenen Assays. Der ReFacto-AF-Laborstandard kann zur Korrektur dieser Abweichung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).
Ein anderes Moroctocog-alfa-Produkt, das zur Verwendung außerhalb Europas zugelassen wurde, hat eine abweichende Aktivität. Diese wurde mit einem Herstellungsstandard bestimmt, der mittels des One-Stage-Gerinnungsassays gegen den internationalen WHO-Standard kalibriert wurde. Dieses Produkt hat den Handelsnamen XYNTHA. Durch die Unterschiede zwischen den Methoden, die angewandt werden, um die Aktivitäten von XYNTHA und ReFacto AF zu bestimmen, entspricht 1 I.E. XYNTHA (kalibriert mit dem One-Stage-Assay) etwa 1,38 I.E. ReFacto AF (kalibriert mit dem chromogenen Assay). Wenn ein Patient, der normalerweise mit XYNTHA behandelt wird, ReFacto AF verordnet bekommt, sollte der behandelnde Arzt auf der Basis der Faktor-VIII-Recovery eine Anpassung der Dosierungsempfehlungen in Erwägung ziehen.
Personen mit Hämophilie A sollten auf der Basis ihres laufenden Behandlungsschemas angewiesen werden, bei Reisen eine angemessene Menge Faktor VIII für vorauszusehende Behandlungen mitzuführen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich vor Reisen mit ihrem Arzt oder Apotheker zu beraten.
Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die applizierten Dosen müssen entsprechend dem klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Bei Vorhandensein eines Inhibitors kann eine höhere Dosierung oder eine entsprechende spezifische Behandlung erforderlich werden.
Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-VIII-Produkte, in internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als ein Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in I.E. (bezogen auf einen

internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben. Eine
I.E. der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.
Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 I.E. von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl), wobei „0,5 I.E./kg pro I.E./dl" den reziproken Wert der inkrementellen Wiederfindung (Recovery) darstellt, die im Allgemeinen nach Infusionen von Faktor VIII beobachtet wird.
Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.
Bei den nachfolgend aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in% des Normbereichs oder in I.E./dl) im angegebenen Behandlungszeitraum abfallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	***Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)***	***Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)***
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Blutungen im Muskel- oder Mundbereich	20 – 40	Wiederholung der Infusion alle 12 – 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Wiederholung der Infusion alle 12 – 24 Stunden über 3 – 4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und akuten Behinderungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Wiederholung der Infusion alle 8 – 24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist.
Operationen		
Leicht, einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Wiederholung der Infusion alle 24 Stunden für mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung erreicht ist.
Schwer	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 – 24 Stunden bis zur ausreichenden Wundheilung; anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 weitere Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30% – 60% (I.E./dl).

Es wird empfohlen, während der Behandlung entsprechende Kontrollen der Faktor VIII-Spiegel durchzuführen, um die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Infusionen zu bestimmen. Insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mit Hilfe einer Koagulationsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unbedingt erforderlich. Bei einzelnen Patienten kann das Ansprechen auf substituierten Faktor VIII verschieden sein, wodurch es zu unterschiedlichen In vivo-Wiederfindungsraten (Recovery) und Halbwertszeiten kommen kann.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Verabreichungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Wenn jüngere Kinder (im Alter unter 6 Jahren) mit ReFacto AF behandelt werden, sollte die Notwendigkeit einer im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern erhöhten Dosis vorab berücksichtigt werden. Im Rahmen einer Studie mit ReFacto an Kindern unter 6 Jahren zeigte die pharmakokinetische Analyse eine Halbwertszeit und Wiederfindung (Recovery), die niedriger waren als bei älteren Kindern oder Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Im Rahmen der klinischen Studien verwendeten Kinder unter 6 Jahren, die ein prophylaktisches Behandlungsschema erhielten, eine durchschnittliche Dosis von 50 I.E. ReFacto/kg und hatten durchschnittlich 6,1 Blutungsepisoden pro Jahr. Ältere Kinder und Erwachsene, die im Rahmen der klinischen Studien ein Behandlungsschema zur Prophylaxe erhielten, verwendeten eine durchschnittliche Dosis von 27 I.E./kg und hatten durchschnittlich 10 Blutungsepisoden pro Jahr. Im Rahmen einer klinischen Studie war die mittlere Dosis je ReFacto-Infusion bei der Behandlung von Blutungsepisoden bei Kindern unter 6 Jahren höher als die mittlere Dosis bei älteren Kindern und Erwachsenen (51,3 I.E./kg bzw. 29,3 I.E./kg).

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde in klinischen Studien nicht

untersucht.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

ReFacto AF wird nach Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit der mitgelieferten Natriumchloridlösung zur Injektion (in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9%) über mehrere Minuten als intravenöse Infusion verabreicht. Die Applikationszeit sollte dabei so gewählt werden, wie es für den Patienten angenehm ist. Wenn medizinische Laien das Produkt verabreichen, wird ein geeignetes Training empfohlen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterprotein

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es wurden im Zusammenhang mit ReFacto AF allergische Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, müssen die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels unverzüglich zu beenden und ihren Arzt zu kontaktieren. Die Patienten müssen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustkorb, keuchende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardbehandlung gegen Schock eingeleitet werden.

Neutralisierende Antikörper (Inhibitoren)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind im Allgemeinen gegen die blutgerinnungsfördernde Aktivität des Faktor VIII gerichtete Immunglobuline der Klasse G (IgG), die unter Verwendung des Bethesda-Assays in der Nijmegen-Modifikation in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma gemessen werden. Das Risiko einer Inhibitorentwicklung korreliert mit dem Umfang der Anwendung von Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und einer Inhibitorentwicklung in der Anamnese wurden beim Wechsel von einem Faktor-VIII-Produkt auf ein anderes Fälle eines wieder aufgetretenen Inhibitors (niedrigtitrig) beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jedem Produktwechsel hinsichtlich des Auftretens von Inhibitoren zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinantem Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sorgfältig durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht aufrecht erhalten werden, oder eine Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht kontrolliert wird, sollte eine Untersuchung auf das Vorhandensein von Faktor-VIII-Inhibitoren durchgeführt werden. Bei Patienten mit Inhibitorenspiegeln von über 10 B.E. ist eine Faktor-VIII-Behandlung eventuell nicht wirksam und es sollten andere therapeutische Optionen in Erwägung gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Inhibitoren geleitet werden.

Berichte über mangelhafte Wirksamkeit

Während der klinischen Studien und nach Markteinführung von ReFacto wurde über eine mangelhafte Wirksamkeit, besonders bei Patienten in der Prophylaxe, berichtet. Diese mangelhafte Wirksamkeit von ReFacto wurde beschrieben als „Blutung in die Zielgelenke“, „Blutung in neue Gelenke“ oder „das subjektive Gefühl einer neuen Blutung“ beim Patienten. Bei einer Umstellung auf ReFacto AF ist es wichtig, die Dosis individuell einzustellen und den Faktorenspiegel jedes Patienten zu überwachen, um ein adäquates Ansprechen auf die Therapie sicherzustellen.

Es wird nachdrücklich empfohlen, jede Verabreichung von ReFacto AF an einen Patienten mit dem auf dem Karton angegebenen Produktnamen und der Chargennummer zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Arzneimittels herzustellen. Die Patienten können eines der abziehbaren Etiketten, die sich auf der Durchstechflasche befinden, abziehen, um die Chargennummer in ihrem Patiententagebuch zu dokumentieren oder um irgendwelche Nebenwirkungen zu berichten.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (CVAD = Central Venous Access Devices) erforderlich ist, sollte das Risiko CVAD-assoziieter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakterämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Natriumgehalt

Das Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 1,23 mmol (29 mg) Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen rekombinanter Gerinnungsfaktor-VIII-Produkte mit anderen Arzneimit-

teln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt, sodass keine Daten zur Fertilität vorliegen. Da Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungswerte zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.
Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ReFacto AF hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (zu denen Angioödeme, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustkorb, Kribbeln, Erbrechen sowie keuchende Atmung zählen können) wurden unter ReFacto selten beobachtet und können sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie, einschließlich Schock, entwickeln (siehe Abschnitt 4.4)
Sollte eine Reaktion auftreten, bei der vermutlich ein Zusammenhang mit der Verabreichung von ReFacto AF besteht, muss die Infusionsrate entsprechend dem Ansprechen des Patienten gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).
In ReFacto AF können Spuren von Hamsterprotein enthalten sein. Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterprotein beobachtet, ohne dass dies klinische Folgen gehabt hätte. In einer Studie mit ReFacto zeigten 20 von 113 (18%) Patienten einen Anstieg der Anti-CHO-Antikörper-Titer, jedoch ohne irgendwelche sichtbaren klinischen Auswirkungen.
Das Auftreten neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A gut bekannt. Wie bei allen Gerinnungsfaktor-VIII-Produkten müssen die Patienten auf die Entwicklung von Inhibitoren hin überwacht und diese unter Verwendung des Bethesda-Assays in der Nijmegen-Modifikation in Bethesda-Einheiten (B.E.) austitriert werden. Wenn derartige Inhibitoren auftreten, kann sich dies als unzureichendes klinisches Ansprechen darstellen. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu kontaktieren.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Andere Nebenwirkungen, die auf der Erfahrung mit ReFacto oder mit ReFacto AF basieren, sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden auf der Basis „je Patient“ abgeschätzt und werden gemäß der folgenden Kategorien beschrieben: „Sehr häufig“ (≥1/10), „Häufig“ (≥100, <1/10), und „Gelegentlich“ (≥1/1 000, <1/100).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

	Häufigkeit des Auftretens je Patient unter ReFacto oder unter ReFacto AF		
Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Hemmkörper (PUPs)	Faktor-VIII-Hemmkörper (PTPs)	
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Neuropathie, Schwindel, Somnolenz, Störungen des Geschmackssinns
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Tachykardie, Herzklopfen
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie/Hämatom	niedriger Blutdruck, Thrombophlebitis, Vasodilatation, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Übelkeit	abdominale Schmerzen, Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria, Hautjucken, Ausschlag, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Pyrexie, Komplikationen beim Legen des Gefäßzugangs, einschließlich Komplikationen beim Legen eines venösen Dauerkatheters	Schüttelfrost, Kältegefühl, Entzündung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Anstieg des Laborwerts für Antikörper gegen CHO-Protein, Anstieg des Laborwerts für F-VIII-Antikörper		Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Blutbilirubin erhöht, Blutkreatinphosphokinase erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Faktor-VIII-Hemmung
In einer klinischen Studie mit ReFacto AF bei vorbehandelten Patienten (PTPs = previously treated patients) war die Inzidenz von Faktor-VIII-Inhibitoren der primäre Endpunkt zur Sicherheit. Bei 94 Patienten mit einer medianen Expositionszeit von 76 Expositionstagen (exposition days [ED], Spanne: 1–92) wurden 2 Patienten mit klinisch unauffälligen, niedrigtitrigen und transienten Inhibitoren beobachtet, was 2,2% der 89 Patienten entspricht, die mindestens 50 ED hatten. In einer supportiven Studie zu ReFacto AF wurden 1 De-novo- und 2 wieder aufgetretene Inhibitoren (alle niedrigtitrig, Bestimmung durch zentrales Labor) bei 110 Patienten beobachtet. Die Patienten hatten eine mediane Expositionszeit von 58 ED (Spanne: 5–140) und 98 Patienten hatten mindestens 50 ED mit ReFacto AF. Achtundneunzig (98) der ursprünglich 110 Patienten setzten die Therapie in einer zweiten supportiven Studie fort und hatten danach eine weitere Exposition an ReFacto AF von im Median weiteren 169 ED (Spanne: 9–425). Ein (1) zusätzlicher niedrigtitriger De-novo-Inhibitor wurde beobachtet. Die in diesen Studien beobachtete Häufigkeit von Inhibitoren liegt innerhalb des erwarteten Bereichs.
In einer klinischen Studie an PTPs mit Hämophilie A (Faktor VIII:C ≤ 2 %), die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen, wurde bei 1 von 30 der mit ReFacto AF behandelten Patienten eine Inhibitorbildung beobachtet.
In einer klinischen Studie mit ReFacto bei PTPs wurde bei 1 von 113 Patienten eine Inhibitorbildung beobachtet. Ferner liegen aus der Zeit nach Markteinführung Spontanberichte über hohe Inhibitortiter vor, die auch zuvor behandelte Patienten betreffen.
Es laufen derzeit klinische Studien mit ReFacto AF bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs – previously untreated patients). In einer klinischen Studie mit ReFacto entwickelten 32 von 101 (32 %) PUPs (FVIII:C < 2 %) Inhibitoren. Von 62 Patienten mit FVIII:C < 1 % entwickelten 19 einen Inhibitor (31 %). Von den 32 Inhibitorfällen in der gesamten Patientenkohorte (n = 101) wurden 16 (16 %) als hochtitrig (≥ 5 B.E.) und 16 (16 %) als niedrigtitrig (< 5 B.E.) klassifiziert. Die Zahl der Expositionstage bis zur Entwicklung von Inhibitoren betrug bei diesen 32 Patienten im Median 12 Tage (Spanne: 3–49 Tage). Von den 16 Patienten mit hohem Titer erhielten 15 eine Immuntoleranzinduktion (ITI). Bei den 16 Patienten mit niedrigem Titer wurde in 10 Fällen eine ITI begonnen.
Kinder und Jugendliche
Für einen Fall einer Zystenbildung bei einem 11-jährigen Patienten und einen Fall von Verwirrung bei einem 13-jährigen Patienten wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der ReFacto AF- Behandlung beschrieben.
Die Sicherheit von ReFacto AF wurde an vorbehandelten Kindern und Jugendlichen (n = 18, Alter: 12–16 Jahre in einer Studie und n = 49, Alter: 7–16 Jahre in einer supportiven Studie) untersucht. Obwohl nur eine begrenzte Anzahl von Kindern untersucht wurde, gibt es bei Kindern im Alter von 7– 16 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen eine Tendenz hin zu höheren Nebenwirkungsraten. Klinische Studien, die die Anwendung von ReFacto AF bei Kindern unter 6 Jahren untersuchen, werden derzeit durchgeführt.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Es wurden keine Symptome von Überdosierung im Zusammenhang mit rekombinanten Gerinnungsfaktor-VIII-Produkten berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII; ATC-Code: B02BD02

ReFacto AF enthält einen B-Domänen deletierten rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII (Moroctocog alfa). Dieser ist ein Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 170.000 Da, das aus 1.438 Aminosäuren besteht. Die Wirkungsweise von ReFacto AF ist mit der des endogenen Faktor VIII vergleichbar. Da die Aktivität des Faktor VIII bei Hämophilie A stark vermindert ist, ist eine Substitutionstherapie erforderlich.
Nach Infusion bindet Faktor VIII an den Von-Willebrand-Faktor, der im Blutkreislauf des hämophilen Patienten vorhanden ist.
Aktivierter Faktor VIII beschleunigt als Co-Faktor von aktiviertem Faktor IX die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin setzt schließlich Fibrinogen in Fibrin um, wodurch sich ein Gerinnsel bildet. Hämophilie A ist eine angeborene, geschlechtsspezifische Störung der Blutgerinnung, bedingt durch erniedrigte Faktor VIII:C-Spiegel, und führt zu ausgeprägten Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Spiegel erhöht, wodurch der Faktor VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Immuntoleranzinduktion

Die Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) wurden an Hämophilie-A-Patienten erhoben, die Inhibitoren gegen den Faktor VIII entwickelt hatten. Als Teil der pivotalen Studie mit ReFacto an PUPs wurden ITI-Daten von 25 Patienten überprüft (siehe Abschnitt 4.8). Von diesen 25 Patienten wiesen 20 eine Abnahme des Inhibitortiters auf < 0,6 B.E auf. 11 von ihnen gehörten zu den 15 Patienten, die anfänglich hohe Titer hatten (≥ 5 B.E.) und 9 gehörten zu den 10 Patienten, die anfänglich niedrige Titer hatten. Von den 6 Patienten, die niedrige Inhibitortiter entwickelten aber keine ITI erhielten, wiesen 5 eine ähnliche Abnahme des Titers auf. Es liegen keine Langzeitergebnisse vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ReFacto, die sich unter Verwendung des chromogenen Assays (siehe Abschnitt 4.2) aus einer Cross-over-Studie von ReFacto mit einem plasmatischen F-VIII-Konzentrat an 18 vorbehandelten Patienten herleiten, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Abschätzungen der pharmakokinetischen Parameter für ReFacto bei zuvor behandelten Patienten mit Hämophilie A			
PK Parameter	Mittelwert	SD	Median
AUC_t (I.E.·h/ml)	19,9	4,9	19,9
$t_{1/2}$ (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
K-Wert (I.E./dl Anstieg von FVIII:C je I.E./kg verabreichten FVIII)	2,4	0,38	2,5

Abkürzungen: AUC_t = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeitpunkt „0“ bis „letzte messbare Konzentration“; $t_{1/2}$ = Halbwertszeit; CL = Clearance; MRT = mittlere Verweildauer; K-Wert = inkrementelle Recovery; SD = Standardabweichung.

In einer Studie, in der die Aktivitäten von ReFacto AF, von ReFacto und die Aktivität von FVIII unter Verwendung des chromogenen Assays im Plasma von Patienten gemessen wurden, wurde gezeigt, dass ReFacto AF zu ReFacto bioäquivalent ist. Basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate war das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte von ReFacto AF zu ReFacto für den K-Wert 100,6%, für AUC_t 99,5% und für AUC_∞ (Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC] von Zeitpunkt „0“ bis „unendlich“) 98,1%. Die entsprechenden 90%-Konfidenzintervalle für die Verhältnisse zwischen den geometrischen Mittelwerten von ReFacto AF und ReFacto lagen innerhalb des Bioäquivalenzfensters von 80% – 125%, was die Bioäquivalenz von ReFacto AF zu ReFacto zeigt.

In einer Studie mit Cross-over-Design zur Pharmakokinetik wurden die pharmakokinetischen Parameter für ReFacto AF bei 25 vorbehandelten Patienten (≥12 Jahre) zum Ausgangszeitpunkt und nach wiederholter Anwendung über 6 Monate bestimmt. Basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate war das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte vom Wert „Monat 6“ zu „Ausgangszeitpunkt“ für den K-Wert 107%, für AUC_t 100% und für AUC_∞ 104,0%. Die entsprechenden 90%-Konfidenzintervalle für die Verhältnisse zwischen „Monat 6“ zu „Ausgangszeitpunkt“ der oben genannten pharmakokinetischen Parameter lagen innerhalb des Bioäquivalenzfensters von 80% – 125%. Dies zeigt, dass keine zeitabhängigen Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von ReFacto AF auftreten.

In derselben Studie mit 30 vorbehandelten Patienten (≥12 Jahre), in der die F-VIII-Aktivität von ReFacto AF und eines rekombinanten Volllängen-Faktor VIII (FLrFVIII) als Vergleichspräparat in Plasmaproben von Patienten in einem zentralen Labor unter Verwendung des gleichen One-Stage-Gerinnungsassays bestimmt wurde, wurde gezeigt, dass ReFacto AF im Vergleich mit dem FLrFVIII unter Verwendung des Standardansatzes zur Bioäquivalenz diesem pharmakokinetisch äquivalent ist.

Bei PUPs wurden die pharmakokinetischen Parameter von ReFacto mit dem chromogenen Assay ermittelt. Diese Patienten (n = 59, medianes Alter 10 ± 8,3 Monate) hatten eine mittlere inkrementelle Wiederfindung (Recovery) von ReFacto in der Woche „0“ von 1,5 ± 0,6 I.E./dl pro I.E./kg (Spanne 0,2 – 2,8 I.E./dl pro

I.E./kg), was niedriger war als bei PTPs, die mit ReFacto behandelt worden waren. Diese hatten in der Woche „0“ einen mittleren K-Wert von 2,4 ± 0,4 I.E./dl pro I.E./kg (Spanne 1,1 – 3,8 I.E./dl pro I.E./kg). Die mittlere inkrementelle Recovery war bei PUPs über die Zeit stabil (5 Besuche während einer Zeit von 2 Jahren) und reichte von 1,5 I.E. – 1,8 I.E./dl je I.E./kg. Die Berechnung eines pharmakokinetischen Modells für die Population auf der Basis der Daten von 44 PUPs führte zu einer mittleren geschätzten Halbwertszeit von 8,0 ± 2,2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial oder zur Reproduktionstoxikologie durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Sucrose
Calciumchlorid-Dihydrat
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumchlorid

Lösungsmittel

Natriumchlorid
Wasser zur Injektion

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es ist ausschließlich das mitgelieferte Infusionsset zu verwenden, da es zu einem Behandlungsmisserfolg aufgrund der Adsorption von menschlichem Gerinnungsfaktor VIII an die inneren Oberflächen einiger Infusionshilfsmittel kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Produkt darf einmalig aus der Kühlung entnommen und max. 3 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25° C) gelagert werden. Am Ende dieser Aufbewahrungszeit bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht mehr in die Kühlung zurückgestellt werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C gezeigt.

Das Produkt enthält kein Konservierungsmittel, und das aufgelöste Produkt sollte unmittelbar nach dem Auflösen oder innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Andere Aufbewahrungszeiten und Bedingungen während der Anwendung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2° C – 8° C). Nicht einfrieren, um eine Beschädigung der Fertigspritze zu vermeiden.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1.000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butyl-Gummistopfen und „Flip- off“-Kappe (Aluminium) und 4 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Butyl), einer Spritzenkappe (Butyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, ein steriles Infusionsset, Alkoholtupfer, ein Heftpflaster und ein Tupfer aus Verbandmull

Abgepackt als Einzelpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Produktpulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss unter Verwendung des sterilen Adapters als Hilfsmittel zur Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9%) aus der Fertigspritze rekonstituiert werden. Die Durchstechflasche sollte leicht geschwenkt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Bitte beachten Sie auch in der Packungsbeilage Abschnitt 3 mit weiteren Informationen zur Rekonstitution und Verabreichung.

Nach dem Auflösen enthält das Produkt Polysorbat-80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies muss bei der Zubereitung und Anwen-

dung des Produkts, einschließlich der Aufbewahrungszeit, die in einem PVC-Behälter nach Rekonstitution verstrichen ist, beachtet werden. Es ist wichtig, dass die Empfehlungen in Abschnitt 6.3 genau befolgt werden.
Nach dem Auflösen ist die Lösung wieder in die Fertigspritze aufzuziehen. Die Lösung wird klar oder etwas schillernd und farblos sein. Wenn Schwebepartikel sichtbar sind oder bei Verfärbung ist die Lösung zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Limited Ramsgate
Road Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/99/103/003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. April 1999 / 15. April 2014

10. Stand der Information

April 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.