

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
ReFacto AF 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 1 000 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller nominellt 2 000 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 250 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 62,5 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 500 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 125 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 1 000 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 250 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 2 000 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 500 IE moroctocog alfa.

ReFacto AF 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller nominellt 3 000 IE* moroctocog alfa**.

Efter beredning innehåller en ml av lösningen cirka 750 IE moroctocog alfa.

* Styrkan (Internationella Enheter) har bestämts med kromogen substratmetod enligt den Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten av ReFacto AF är 7 600–13 800 IE/mg protein.

** Human koagulationsfaktor VIII producerad genom rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO). Moroctocog alfa är ett glykoprotein med 1 438 aminosyror, med en sekvens

som är jämförbar med den form av faktor VIII som består av 90 + 80 kDa (dvs. B-domänen borttagen) och liknande posttranslationella modifieringar som för den plasmaframställda molekyl.

Tillverkningsprocessen för ReFacto modifierades för att eliminera eventuellt exogent protein av humant eller animaliskt ursprung under cellodling, rening eller slutlig formulering och samtidigt ändrades namnet till ReFacto AF.

Hjälpämne med känd effekt

Efter beredning: 1,27 mmol (29 mg) natrium per injektionsflaska eller förfylld spruta.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE och 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Vit till gräddvit kaka/pulver

Klar, färglös lösning

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Vit till gräddvit kaka/pulver i den övre kammaren i den förfyllda sprutan

Klar, färglös lösning i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödningar hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist).

ReFacto AF kan användas av vuxna och barn i alla åldrar, inklusive nyfödda.

ReFacto AF innehåller inte von Willebrand-faktorn och bör därför inte användas av patienter med von Willebrands sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör initieras under övervakning av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av hemofili A.

Övervakning av behandlingen

Under behandlingsperioden rekommenderas lämplig bestämning av faktor VIII-nivån vara vägledande för den dos som skall administreras och frekvensen av upprepade infusioner. Patienternas svar kan variera individuellt på faktor VIII och uppnå olika nivåer av återhämtning och uppvisa olika halveringstider. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos under- eller överviktiga patienter. I synnerhet vid stora kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsterapi med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) nödvändig.

Vid övervakning av patientens nivåer av faktor VIII-aktivitet under behandling med ReFacto AF rekommenderas att den kromogena analysen används. Om ett tromboplastintidbaserat (aPTT) ettstegs-koagulationstest används för *in vitro*-bestämning av faktor VIII-aktiviteten i patientens blodprover kan faktor VIII-aktiviteten i plasma avsevärt påverkas av både vilken typ av aPTT-reagens samt vilken

referens som används i analysen. Betydande skillnader kan även förekomma mellan analysresultat vid en aPTT-baserad ettstegs-koagulationsanalys och den kromogena analysen. Vanligtvis är resultaten från ettstegs-koagulationstestet 20–50 % lägre än resultaten från den kromogena substratmetoden. Laboratoriestandarden för ReFacto AF kan användas för att korrigera denna skillnad (se avsnitt 5.2). Detta är av särskild betydelse när man byter laboratorium och/eller reagens.

Dosering

Dosen och substitutionsbehandlingsens längd beror på faktor VIII-bristens allvarlighetsgrad, på blödningens plats och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd. De doser som administreras bör titreras till patientens kliniska svar. I närvaro av en inhibitor kan högre doser eller lämplig specifik behandling krävas.

Antalet enheter av faktor VIII som ska ges uttrycks i Internationella Enheter (IE) som relaterar till gällande WHO-standard för faktor VIII-produkter. Aktiviteten för faktor VIII i plasma uttrycks antingen i procent (relaterat till normal human plasma) eller i IE (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En IE av faktor VIII-aktivitet är likvärdig med mängden av faktor VIII i en ml plasma från en frisk människa.

En annan moroctocog alfa-produkt som godkänts för användning utanför Europa har tilldelats en annan styrka som kalibrerats efter WHO:s internationella standard med hjälp av ett ettstegs-koagulationstest; denna produkt har handelsnamnet XYNTHA. På grund av skillnaderna i metoder som används för att bestämma styrka för XYNTHA och ReFacto AF, är 1 IE av produkten XYNTHA (kalibrerad med ettstegs-testet) ungefär ekvivalent med 1,38 IE av produkten ReFacto AF (kalibrerad med kromogena substratmetoden). Om en patient som normalt behandlas med XYNTHA får ReFacto AF förskrivna, bör behandlande läkare överväga justering av dosrekommendationer baserad på faktor VIII återhämtningssvården.

Personer med hemofili A bör, baserat på deras aktuella regim, tillrådas att ta med tillräckligt med faktor VIII-produkt för förväntad behandling under resor. Patienten ska tillrådas att diskutera med vårdpersonal före en resa.

Behandling vid behov

Beräkning av den erforderliga dosen av faktor VIII baserar sig på empiriskt erhållna resultat om att 1 IE av faktor VIII per kg kroppsvikt höjer plasmans faktor VIII-aktivitet med 2 IE/dl. Den erforderliga dosen bestäms med hjälp av följande formel:

Erforderlig dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (% eller IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl), där 0,5 IE/kg per IE/dl motsvarar den ökning som vanligtvis sker efter infusion av faktor VIII.

Mängden som skall administreras och frekvensen av administrationen ska alltid justeras efter klinisk effekt i varje enskilt fall.

Vid följande blödningar ska faktor VIII-aktiviteten inte falla under givna plasmanivåer (% av normal eller IE/dl) för motsvarande period. Följande tabell kan användas som riktlinje för dosering vid blödningar eller vid kirurgi:

Grad av blödning/ typ av kirurgiskt ingrepp	Nödvändig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20–40	Upprepa var 12:e till 24:e timme. Minst 1 dygn tills blödningen, med smärtindikation, är under kontroll eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme i 3–4 dagar eller längre tills smärta och akut funktionsnedsättning försvunnit.
Livshotande blödningar	60–100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet överbunnits.
Kirurgi		
Mindre ingrepp, inklusive tandutdragning	30–60	Var 24:e timme, minst 1 dygn, tills läkning har uppnåtts.
Större ingrepp	80–100 (pre- och postoperativa)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat sårläggning uppnåtts, därefter behandling i minst ytterligare 7 dagar för att bibehålla en faktor VIII- nivå på 30 % till 60 % (IE/dl).

Profylax

Som långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili A, är den vanliga dosen 20 till 40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt med 2 till 3 dagars intervall. I några fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doser krävas.

Pediatrisk population

När yngre barn (under 6 år) behandlas med ReFacto AF ska behovet av en högre dos än vad som används hos vuxna och äldre barn förutses (se avsnitt 5.2).

Äldre population

I de kliniska studierna ingick inga patienter i åldern 65 år och äldre. I allmänhet bör dosen för äldre patienter fastställas från fall till fall.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Anpassade doser för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte studerats i kliniska studier.

Administreringssätt

Intravenös användning.

ReFacto AF administreras genom intravenös infusion under flera minuter efter beredning av det frystorkade pulvret i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid vätska till injektionsvätska, lösning (ingår i

förpackningen). Administreringshastigheten bör bestämmas utifrån patientens välmående.

För personer som inte är sjukvårdsutbildade och som administrerar produkten rekommenderas lämplig utbildning.

Anvisningar om beredning före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Patienten kan fästa en av de avtagbara etiketter som sitter på injektionsflaskan eller på den förfyllda sprutan i sin dagbok för dokumentation av tillverkningsnumret eller rapportering av eventuella biverkningar.

Överkänslighet

Allergiska reaktioner såsom överkänslighetsreaktioner har observerats med Refacto AF. Läkemedlet innehåller spår av hamsterproteiner. Om symptom på överkänslighet uppstår ska patienterna rådask att sätta ut läkemedlet omedelbart och kontakta läkare. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

I händelse av chock ska standardriktlinjer för chockterapi följas.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men kvarstår hela livet, även om detta är mindre vanligt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Rapporter om utebliven effekt

Utebliven effekt har rapporterats, huvudsakligen hos patienter med profylaktisk behandling, i kliniska prövningar och efter godkännandet av ReFacto. Utebliven effekt har beskrivits i rapporterna som

blödning i redan berörda leder, blödning i nya leder eller en subjektiv känsla av nya blödningar hos patienten. Vid förskrivning av ReFacto AF är det viktigt att varje patients dos titreras individuellt och övervakas så att ett adekvat terapeutiskt svar säkerställs (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en centralvenös kateter (CVK) krävs bör risken för CVK-relaterade komplikationer, inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället, beaktas (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Efter beredning innehåller detta läkemedel 1,27 mmol (29 mg) natrium per injektionsflaska eller förfylld spruta, motsvarande 1,5 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna). Beroende på patientens kroppsvikt och dosering av ReFacto AF kan patienten få flera injektionsflaskor eller förfyllda sprutor. Detta bör beaktas om patienten har ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner har rapporterats mellan rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter och andra läkemedelsprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med faktor VIII, och därför finns inga tillgängliga data om fertilitet. På grund av den sällsynta förekomsten av hemofili A hos kvinnor, finns ingen tillgänglig erfarenhet gällande användandet av faktor VIII under graviditet och amning. Därför bör faktor VIII användas under graviditet och amning endast om det är klart indicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ReFacto AF har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, en brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, rodnad, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, trånghetskänsla i bröstet, pirningar, kräkning, väsande andning) har observerats med oregelbundna mellanrum för ReFacto och kan i vissa fall progrediera till allvarlig anafylaxi inklusive chock (se avsnitt 4.4).

Spår av hamsterprotein kan förekomma i ReFacto AF. I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein observerats, men detta gav inga kliniska följder. I en studie av ReFacto hade 20 av 113 (18 %) tidigare behandlade patienter (PTP) en ökad titer av anti-CHO-antikroppar, men utan uppenbar klinisk effekt.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive ReFacto AF. Om sådana inhibitorer utvecklas kan detta leda till ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (SOC och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). I tabellen redovisas biverkningar som rapporterats i de kliniska prövningarna av ReFacto och ReFacto AF. Frekvenserna baseras på alla biverkningar som har ett orsakssamband med behandlingen i sammanslagna kliniska prövningar med 765 försökspersoner.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar (PUP)*		Inhiberande FVIII-antikroppar (PTP)*
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Perifer neuropati, somnolens, dysgeusi
Hjärtat			Angina pectoris, takykardi, hjärtklappning
Blodkärll		Blödning, hematom	Hypotoni, tromboflebit, blodvällning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Dyspné
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, utslag, klåda	Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Frossa, reaktion vid kateterstället	Asteni, reaktion vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället
Undersökningar		Positivt antikroppstest, positivt test av antikroppar mot faktor VIII	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkreatinfosfokinas

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare

Pediatrisk population

Ett fall av cysta hos en 11-årig patient och ett fall beskrivet som förvirring hos en 13-årig patient har rapporterats som eventuellt relaterade till ReFacto AF-behandling.

ReFacto AFs säkerhet utvärderades i studier som omfattade både tidigare behandlade vuxna och tidigare behandlade barn och ungdomar (n=18, 12-16 år i en studie och n=49, 7-16 år i en stödjande studie), med en trend mot högre frekvens av biverkningar hos barn 7-16 år jämfört med vuxna. Ytterligare erfarenheter beträffande säkerheten hos barn har tillkommit genom studier som omfattade både tidigare behandlade patienter (n=18, <6 år och n=19, 6 till <12 år) och tidigare obehandlade patienter (n=23, <6 år) och som stödjer en liknande säkerhetsprofil som hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symptom på överdosering har rapporterats med rekombinant koagulationsfaktor VIII-produkter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02.

ReFacto AF innehåller rekombinant koagulationsfaktor VIII (moroctocog alfa) vars B-domän tagits bort. Produkten är ett glykoprotein med en molekylvikt på ungefär 170 000 Da, bestående av 1 438 aminosyror. ReFacto AF har funktionella egenskaper jämförbara med endogen faktor VIII. Faktor VIII-aktiviteten är kraftigt minskad hos patienter med hemofili A och substitutionsbehandling är därför nödvändig.

Vid infusion till en hemofilipatient binds faktor VIII till von Willebrands faktor som finns i patientens cirkulation.

Aktiverad faktor VIII fungerar som en cofaktor till aktiverad faktor IX och accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar slutligen fibrinogen till fibrin varvid koagel bildas. Hemofili A är en ärftlig könsbunden störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C som leder till rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ antingen spontant eller som ett resultat av en skada eller kirurgiskt trauma. Med ersättningsterapi ökar plasmanivåerna av faktor VIII och möjliggör genom detta en tillfällig korrektion av faktorbristen och blödningstendenserna.

Klinisk effekt

Data i nedanstående tabell avser PUP- och PTP-data från studier med ReFacto AF till patienter <12 år.

Förbrukning och effekter i den pediatrika populationen

	PTP <6 år	PTP 6 till <12 år	PUP <6 år
Dos efter vikt (IE/kg) per profylaktisk infusion ^a median (min, max)	N=14 36 IE/kg (28, 51)	N=13 32 IE/kg (21, 49)	N=22 46 IE/kg (17, 161)
Total ABR alla deltagare ^b median (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
Total ABR för deltagare som uppgav användning av vid-behovs- regim vid baslinjen ^c median (min, max)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Total ABR för deltagare som uppgav användning av profylaktisk regim vid baslinjen ^c median (min, max)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dos efter vikt (IE/kg) per blödningsepisod för behandling av blödningar median (min, max)	N=13 35 IE/kg (28, 86)	N=14 33 IE/kg (17, 229)	N=21 55 IE/kg (11, 221)
% blödningar som framgångsrikt behandlats med ≤2 infusioner	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Dos och frekvens för ReFacto AF under studien bestämdes av prövaren i enlighet med lokala riktlinjer för standardbehandling.

^b Deltagarna i PUP-studien behövde inte följa någon regelbunden och kontinuerlig profylaktisk behandling, men de flesta deltagarna tog trots det profylaktiska infusioner regelbundet, med undantag av en deltagare (som endast tog vid-behovs-behandling). Flera deltagare började med infusion en gång dagligen men övergick till profylaktisk behandling under studiens gång. Några tog endast sporadiska profylaktiska infusioner.

^c Deltagarna i PTP-studien rapporterade vilken modalitet av FVIII-behandling (profylax eller vid behov) de använde vid baslinjen och behövde inte behålla denna modalitet för att kunna delta i studien. Dos och frekvens för ReFacto AF under studien bestämdes av prövaren i enlighet med lokala riktlinjer för standardbehandling.

Förkortning: ABR = "annualised bleeding rate"

Observera att "annualised bleeding rate" (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och olika kliniska studier.

Immunotoleransinduktion

Data om immunotoleransinduktion (ITI) har samlats in från patienter med hemofili A som har utvecklat faktor VIII-inhibitorer. Som en del av den pivotala studien med ReFacto hos PUP granskades data om ITI från 25 patienter (15 med höga titrar, 10 med låga titrar). Av dessa 25 patienter hade 20 en minskning av inhibitortitrar till < 0,6 BU/ml, varav 11 av 15 inledningsvis hade höga titrar (≥ 5 BU/ml) och 9 av 10 låga titrar. Av de 6 patienter som utvecklade låg inhibitortiter men som inte fick ITI hade 5 liknande titerminskningar. Inga långsiktiga resultat finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I nedanstående tabell presenteras farmakokinetiska egenskaper hos ReFacto, härledda från en crossover-studie av ReFacto och ett plasmaframställt FVIII-koncentrat med användning av den kromogena substratmetoden (se avsnitt 4.2), hos 18 tidigare behandlade patienter.

Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar för ReFacto hos tidigare behandlade patienter med hemofili A			
PK-parameter	Medelvärde	SD	Median
AUC _t (IE·timme/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (timme)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/timme·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (timme)	20,2	7,4	18,0
Utbyte (IE/dl-ökning av FVIII:C per IE/kg adm. FVIII)	2,4	0,38	2,5

Förkortningar: AUC_t = området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll till den sista mätbara koncentrationen, t_{1/2} = halveringstid, CL = clearance, FVIII:C = FVIII-aktivitet, MRT = medelresidenstiden

En studie som mätte styrkan hos ReFacto AF och ReFacto samt FVIII-aktiviteten i plasma hos patienter med den kromogena substratmetoden, visade att ReFacto AF var bioekvivalent med ReFacto. Förhållandena för geometriska minstakvadratmedelvärden för ReFacto AF jämfört med ReFacto var 100,6 %, 99,5 % och 98,1 % för utbyte, AUC_t respektive AUC_∞ (området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll till oändlig tid). Motsvarande 90 % konfidensintervall för förhållandena för ReFacto AF jämfört med ReFactos geometriska medelvärden låg inom bioekvivalensfönstret 80 % till 125 %, vilket visade bioekvivalens för ReFacto AF jämfört med ReFacto.

I en crossover farmakokinetisk studie fastställdes de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF vid baseline och följdes upp hos 25 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) efter upprepad administrering av ReFacto AF i sex månader. Förhållandena för geometriska minstakvadratmedelvärden för farmakokinetik för månad 6 till baseline var 107 %, 100 % och 104 % för utbyte, AUC_t respektive AUC_∞. Motsvarande 90 % konfidensintervall för förhållandena för månad 6 till baseline för ovanstående farmakokinetiska parametrar låg inom ekvivalensfönstret 80 % till 125 %. Detta tyder på att det inte finns några tidsberoende förändringar i de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF.

Samma studie, som mätte läkemedelsstyrkan för ReFacto AF och en fullängds rekombinant faktor VIII (FLrFVIII)-komparator samt FVIII-aktiviteten i patientplasma prover med hjälp av samma ettstegs-koagulationstest vid ett centrallaboratorium, visade att ReFacto AF var farmakokinetiskt ekvivalent med FLrFVIII hos 30 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) med användning av standardmetoder för bioekvivalens.

Hos PUP utvärderades de farmakokinetiska parametrarna för ReFacto med hjälp av den kromogena substratmetoden. Dessa patienter (n=59; medianålder 10 ± 8,3 månader) hade ett genomsnittligt utbyte vid vecka 0 på 1,5 ± 0,6 IE/dl per IE/kg (intervall 0,2 till 2,8 IE/dl per IE/kg) vilket var lägre än det som erhöles hos PTP som behandlades med ReFacto vecka 0 med ett genomsnittligt utbyte på 2,4 ± 0,4 IE/dl per IE/kg (intervall 1,1 till 3,8 IE/dl per IE/kg). Hos PUP var genomsnittligt utbyte stabilt över tid (5 besök under en 2-årsperiod) och varierade från 1,5 till 1,8 IE/dl per IE/kg. Farmakokinetisk populationsmodellering med hjälp av data från 44 PUP gav en genomsnittlig uppskattad halveringstid på 8,0 ± 2,2 timmar.

I en studie med ReFacto AF på 19 PUP var utbytet i början av studien hos 17 barn i åldern 28 dagar till under 2 år 1,32 ± 0,65 IE/dl per IE/kg och hos 2 barn i åldern 2 till <6 år var det 1,7 och 1,8 IE/dl per IE/kg. Förutom i fall där inhibitorer upptäcktes var det genomsnittliga utbytet stabilt över tid (6 besök under en 2-årsperiod) och individuella värden varierade från 0 (i närvaro av inhibitor) till 2,7 IE/dl per IE/kg.

De farmakokinetiska parametrarna för ReFacto AF som observerade i en studie med 37 pediatrika PTP efter en dos med 50 IE/kg redovisas i tabellen nedan.

Medelvärde $\pm$ SD för farmakokinetiska parametrar för FVIII efter en engångsdos om 50 IE/kg till pediatriska PTP		
PK-parameter	Antal försökspersoner	Medelvärde ^a $\pm$ SD
Utbyte, IE/dl per IE/kg		
Ålder <6 år	17	1,7 $\pm$ 0,4
Ålder 6 till <12 år	19	2,1 $\pm$ 0,8
C _{max} , IE/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC _{inf} , IE·tim/ml ^b	14	9,9 (41)
t _{1/2} , timme ^b	14	9,1 $\pm$ 1,9
CL, ml/timme/kg ^b	14	4,4 (30)
V _{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Geometriskt medelvärde (geometriskt CV%) för samtliga, förutom aritmetiskt medelvärde $\pm$ SD för inkrementellt utbyte och t_{1/2}.

^b Endast patienter i åldern 6 till <12 år.

Förkortningar: C_{max}, högsta observerade plasmakoncentration; CV, variationskoefficient; AUC_{inf}, området under kurvan för plasmakoncentration-tid från noll extrapolerat till oändlighet; t_{1/2}, terminal halveringstid; CL, clearance; V_{ss}, steady-state för distributionsvolym.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Det har inte genomförts några undersökningar av karcinogenitet eller reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Kalciumkloriddihydrat
L-histidin
Polysorbat 80
Natriumklorid

Vätska till injektionsvätska

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inklusive andra infusionslösningar.

Endast det medföljande infusionssetet ska användas, eftersom behandlingssvikt kan inträffa som en konsekvens av adsorption av human koagulationsfaktor VIII till ytorna på insidan av vissa infusionstillbehör.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Produkten kan tas ur kylskåp och förvaras under en sammanhängande period av maximalt tre månader i rumstemperatur (högst 25 °C). I slutet av förvaringstiden i rumstemperatur får produkten inte ställas tillbaka i kylskåp utan ska användas eller kasseras.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 3 timmar vid temperaturer upp till 25 °C.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Produkten innehåller inga konserveringsmedel och den beredda produkten bör användas omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Produkten innehåller inga konserveringsmedel och den beredda produkten bör användas omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning eller avlägsnande av det grå gummiskyddet. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara produkten i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

250 IE, 500 IE, 1 000 IE eller 2 000 IE pulver i en 10 ml injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (butyl) och kapsyl (aluminium) och 4 ml lösning i en förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (butyl), spetsskydd (butyl) och en steril flask-adapterenhet för beredning, ett sterilt infusionsset, alkoholkompresser, ett plåster och en kompress.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE eller 3 000 IE frystorkat pulver i den övre kammaren och 4 ml lösning i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan (typ 1-glas) med kolv och förslutning av butylgummi, en kolvstång för montering, en ventilerad steril kork av polypropen, ett sterilt infusionsset, alkoholkompresser, ett plåster och en kompress.

Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Injektionsflaskan med frystorkat pulver måste beredas med den tillhandahållna lösningen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] från den förfyllda sprutan med hjälp av den sterila flask-adapterenheten. Flaskan ska roteras försiktigt tills allt pulver är upplöst. Se bipacksedeln, avsnitt 3, för ytterligare information om beredning och administrering.

Efter beredningen dras lösningen tillbaka i sprutan. Lösningen skall vara klar eller lätt opalskimrande och färglös. Lösningen ska kasseras om synliga partiklar eller missfärgning observeras.

ReFacto AF 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Det frystorkade pulvret i den övre kammaren i den förfyllda sprutan måste beredas med lösningen [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning] i den nedre kammaren i den förfyllda sprutan. Den förfyllda sprutan ska roteras försiktigt tills allt pulver är upplöst. Se bipacksedeln avsnitt 3 för ytterligare information om beredning och administrering.

Efter beredning är lösningen klar eller lätt opalskimrande och färglös. Lösningen ska kasseras om synliga partiklar eller missfärgning observeras.

Efter beredning innehåller produkten polysorbat 80, som är känt för att öka extraktionshastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) från polyvinylklorid (PVC). Detta ska tas hänsyn till under beredning och administrering av produkten, inklusive förvaringstid i PVC-behållare efter beredning. Det är viktigt att rekommendationerna i avsnitt 6.3 följs noga.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 april 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 15 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.