

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 62,5 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 125 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 1.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 250 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Jede Durchstechflasche enthält nominell 2.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 500 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält nominell 250 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 62,5 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält nominell 500 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 125 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält nominell 1.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 250 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält nominell 2.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 500 I.E. Moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält nominell 3.000 I.E.* Moroctocog alfa**.
 Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung etwa 750 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 7.600–13.800 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 oder Fertigspritze.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Weißer/ weißgrauer Pulverkuchen/ Pulver
 Klares, farbloses Lösungsmittel

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Weißer/ weißgrauer Pulverkuchen/ Pulver in der oberen Kammer der Fertigspritze
 Klares, farbloses Lösungsmittel in der unteren Kammer der Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungs-episoden 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.

Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten (Recovery) zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei der Überwachung der Spiegel der Faktor-VIII-Aktivität während der Behandlung mit ReFacto AF wird die Verwendung des chromogenen Assays empfohlen. Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in Blutproben der Patienten können die Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagens als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Auch kann es zu erheblichen Abweichungen zwischen Testergebnissen des einstufigen aPTT-basierten Gerinnungstests und dem chromogenen Assay kommen. Typischerweise sind die Ergebnisse des einstufigen Gerinnungstests 20–50 % niedriger als die des chromogenen Assays. Der ReFacto-AF-Laborstandard kann zur Korrektur dieser Abweichung eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

Dosierung

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) angege-



ben. Eine I.E. der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Ein anderes Moroctocog-alfa-Produkt, das zur Verwendung außerhalb Europas zugelassen wurde, ist herstellereits mit einer abweichenden Aktivität ausgewiesen, die mittels des einstufigen Gerinnungstests gegen den internationalen WHO-Standard kalibriert wurde. Dieses Produkt hat den Handelsnamen XYNTHA. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Methoden, die angewendet werden, um die Aktivitäten von XYNTHA und ReFacto AF zu bestimmen, entspricht 1 I.E. XYNTHA (kalibriert mit dem einstufigen Gerinnungstest) 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 Messwerte 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 des Faktor VIII-Produkts für vorzusehende Behandlungen mitzuführen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich vor Reisen mit ihrem Arzt oder Apotheker zu beraten.

Bedarfsbehandlung

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) × erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl), wobei „0,5 I.E./kg pro I.E./dl“ den reziproken Wert der 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 oben stehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden.

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

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)

zu Erwachsenen und älteren Kindern erhöhten Dosis vorab berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen

An klinischen Studien nahmen keine Patienten ab 65 Jahren teil. Die Dosis sollte bei älteren Patienten im Allgemeinen individuell bestimmt werden.

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.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (*previously treated patients*, PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach

Umstellung von einem Faktor-VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

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 Faktorspiegel jedes Patienten zu überwachen, um ein adäquates Ansprechen auf die Therapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8).

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 oder der Fertigspritze befinden, in ihrem Patiententagebuch aufkleben, um die Chargennummer zu dokumentieren oder um irgendwelche Nebenwirkungen zu berichten.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (CVAD = Central Venous Access Devices) erforderlich ist, sollte das Risiko CVAD-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie 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 oder Fertigspritze. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen rekombinanter Gerinnungsfaktor-VIII-Produkte mit anderen Arzneimitteln 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 Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustkorb, Krabbeln, Erbrechen sowie keuchende Atmung zählen können) wurden unter ReFacto sporadisch beobachtet und können sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie, einschließlich Schock, entwickeln (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 %) vorbehandelten Patienten (PTPs) einen Anstieg der Anti-CHO-Antikörper-Titer, jedoch ohne irgendwelche sichtbaren klinischen Auswirkungen.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ReFacto AF, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Bei Auftreten von Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle auf Seite 4 entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in den klinischen Studien mit ReFacto oder ReFacto AF gemeldet wurden. Die Häufigkeitsangaben basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 715 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten (591 PTPs, 124 zuvor unbehandelte Patienten [*previously untreated patients*, PUPs]).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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 in Studien sowohl an vorbehandelten Erwachsenen als auch 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, mit einer Tendenz hin zu höheren Nebenwirkungsraten bei Kindern im Alter von 7–16 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen. Zusätzliche Daten zur Sicherheit bei Kindern wurden in Studien sowohl an vorbehandelten (n = 18, Alter: < 6 Jahre und n = 19, Alter: 6 bis < 12 Jahre) als auch an nicht vorbehandelten Patienten (n = 23, Alter: < 6 Jahre) gesammelt, aus denen sich ein Sicherheitsprofil ähnlich wie bei erwachsenen Patienten ergab.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/



Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	FVIII-Inhibition (PUPs)*	FVIII-Inhibition (PTPs)**	
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Neuropathie (peripher), Somnolenz, Störungen des Geschmackssinns
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Tachykardie, Herzklopfen
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie, Hämatom	niedriger Blutdruck, Thrombophlebitis, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag, Hautjucken	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Schüttelfrost, katheterbedingte Reaktion	Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Antikörpertest positiv, Anti-Faktor-VIII-Antikörpertest positiv	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht, Blutkreatinphosphokinase erhöht

* Die Häufigkeit basiert auf Studien, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten

+ Siehe Abschnitt 5.1 für zusätzliche Informationen

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.

Klinische Wirksamkeit

Die Daten in der folgenden Tabelle auf Seite 5 beziehen sich auf PUPs und PTPs aus Studien zu ReFacto AF an Patienten < 12 Jahren.

Faktor-Verbrauch und Wirksamkeitsergebnisse bei Kindern und Jugendlichen

Faktor-VIII-Inhibition

Vorbehandelte Patienten

Innerhalb eines gepoolten Datensatzes von 591 PTPs, die mit ReFacto (1 klinische Studie) oder ReFacto AF (6 klinische Studien) behandelt wurden, gab es 10 (1,7%) bestätigte Faktor-VIII-Inhibitor-Fälle (1 hochtitriger [≥ 5 BU/ml], 9 niedrigtitrige [$<$ 5 BU/ml]).

In einer klinischen Studie mit ReFacto AF bei PTPs (Faktor VIII:C ≤ 2%) war die Inzidenz von Faktor-VIII-Inhibitoren der primäre Sicherheitsendpunkt. Bei 94 Patienten mit einer medianen Expositionszeit von 76 Expositionstagen (ED, Bereich 1–92) wurden 2 klinische unauffällige, niedrigtitrige und transiente Inhibitoren beobachtet. Dies entspricht 2,2% der 89 Patienten mit mindestens 50 ED. 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 (PTPs) (Faktor VIII:C ≤ 2%). Die Patienten hatten eine mediane Expositionszeit von 58 ED (Bereich 5–140) und 98 Patienten hatten mindestens 50 ED mit ReFacto AF. 98 der ursprünglich 110 Patienten setzten die Therapie in einer zweiten supportiven Studie fort und hatten eine nachfolgende verlängerte ReFacto AF-Exposition mit einer zusätzlichen medianen Expositionszeit von 169 ED (Bereich 9–425). 1 zusätzlicher niedrigtitriger *de-novo*-Inhibitor wurde beobachtet.

In einer klinischen Studie an PTPs mit Hämophilie A (Faktor VIII:C ≤ 2%), die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen, wurde in 30 der mit ReFacto AF behandelten Patienten 1 niedrigtitriger Inhibitor beobachtet.

In einer klinischen Studie mit ReFacto bei PTPs (Faktor VIII:C ≤ 2%) wurde in 113 Patienten 1 hochtitriger Inhibitor beobachtet.

In einer klinischen Studie zu ReFacto AF bei pädiatrischen (< 12 Jahre, n = 37) PTPs (FVIII:C < 1%) war der Prozentsatz von Patienten mit klinisch signifikanter Inhibitorentwicklung der primäre Sicherheitsendpunkt. Kein Patient erfüllte die im Prüfplan definierten Kriterien für eine klinisch signifikante FVIII-Inhibition. Eine vorübergehende Entwicklung niedrigtitriger FVIII-Inhibitoren wurde bei 2 Patienten (< 6 Jahre) beobachtet. Beide Patienten zeigten beim selben Termin einen Abfall der Recovery (ED 10–15). Der Inhibortest war positiv, und die Recovery entwickelte sich anschließend

	PTPs < 6 Jahre	PTPs 6 bis < 12 Jahre	PUPs < 6 Jahre
Dosis nach Gewicht (IE/kg) pro Prophylaxe-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)
Gesamt-ABR aller Teilnehmer ^b Median (min, max)	–	–	n = 23 3,17 (0,0, 39,5)
Gesamt-ABR bei Teilnehmern mit Angabe einer Bedarfsbehandlung bei Studienbeginn (Baseline) Median (min, max)	n = 5 41,47 (1,6, 50,6)	n = 9 25,22 (0,0, 46,6)	–
Gesamt-ABR bei Teilnehmern mit Angabe einer Prophylaxe-Behandlung bei Baseline ^c Median (min, max)	n = 13 1,99 (0,0, 11,2)	n = 9 5,55 (0,0, 13,0)	–
Dosis nach Gewicht (IU/kg) pro Blutungsepisode bei Blutungsbehandlung Median (min, max)	n = 13 35 IE/kg (28, 86)	n = 14 33 IE/kg (17, 229)	n = 21 55 IE/kg (11, 221)
% der mit ≤ 2 Infusionen erfolgreich behandelten Blutungen	98,7 %	98,8 %	96,7 %

^a Die verordnete Dosis und Frequenz von ReFacto AF während der Studie lag im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokalem Behandlungsstandard.

^b Teilnehmer der PUP-Studie mussten kein regelmäßiges, kontinuierliches Prophylaxe-Regime einhalten. Mit der Ausnahme eines Teilnehmers (mit Behandlung bei Bedarf) erhielten jedoch die meisten Teilnehmer regelmäßige Infusionen zur Prophylaxe. Mehrere Teilnehmer begannen mit Infusionen bei Bedarf, wurden jedoch während der Studienteilnahme auf eine prophylaktische Behandlung umgestellt. Manche Teilnehmer erhielten nur sporadisch Infusionen zur Prophylaxe.

^c Teilnehmer der PTP-Studie gaben bei Studienbeginn (Baseline) an, ob sie eine FVIII-Behandlung als Prophylaxe oder bei Bedarf erhielten. Eine Einhaltung des jeweiligen Behandlungsschemas war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Die verordnete Dosis und Frequenz von ReFacto AF während der Studie lag im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokalem Behandlungsstandard.

Abkürzungen: ABR = errechnete jährliche Blutungsrate (annualised bleeding rate)

wieder wie erwartet. Keiner der beiden Patienten zeigte klinische Anzeichen einer FVIII-Inhibition, und keiner der beiden Patienten wurde spezifisch in Bezug auf das Ereignis behandelt.

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 (15 mit hohen Titern, 10 mit niedrigen Titern). Von diesen 25 Patienten wiesen 20 eine Abnahme des Inhibitortiters auf < 0,6 B.E./ml auf. 11 von ihnen gehörten zu den 15 Patienten, die anfänglich hohe Titer hatten (≥ 5 B.E./ml) 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
Recovery (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; FVIII:C = FVIII-Aktivität, MRT = mittlere Verweildauer (mean residence time)

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 die Recovery 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 % bis 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 Studienbeginn (Baseline) 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 Studienbeginn (Baseline) für die Recovery 107 %, für AUC_t 100 % und für AUC_∞ 104,0 %. Die entsprechenden 90 %-Konfidenzintervalle für die Verhältnisse zwischen „Monat 6“ zu Studienbeginn (Baseline) der oben genannten pharmakokinetischen Parameter lagen innerhalb des Bioäquivalenzfensters von 80 % bis 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 Vollängen-Faktor VIII (FLrFVIII) als Vergleichspräparat in Plasmaproben von Patienten in einem zentralen Labor unter Verwendung des gleichen einstufigen Gerinnungstests 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 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“ eine mittlere Recovery 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 Recovery war bei PUPs über die Zeit stabil (5 Besuche während einer Zeit von 2 Jahren) und reichte von 1,5 I.E. bis 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.

In einer Studie zu ReFacto AF an 19 PUPs lag die Recovery zu Beginn der Studie bei den 17 Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 2 Jahren bei 1,32 ± 0,65 IE/dl pro IE/kg und bei den 2 Kindern zwischen 2 und < 6 Jahren bei 1,7 und 1,8 IE/dl pro IE/kg. Außer in den Fällen mit Nachweis von Inhibitoren war die mittlere Recovery im Zeitverlauf stabil (6 Termine in 2 Jahren), und die individuellen Werte lagen zwischen 0 (bei Nachweis von Inhibitoren) bis 2,7 IE/dl pro IE/kg.

Die folgende Tabelle auf Seite 6 zeigt die pharmakokinetischen Parameter für ReFacto AF, die in einer Studie an 37 pä-



diatrischen PTPs nach einer Dosis von 50 IE/kg beobachtet wurden.

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, einschließlich anderer Infusionslösungen.

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.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Das Produkt enthält kein Konservierungsmittel. Das aufgelöste Produkt sollte unmittelbar nach dem Auflösen oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen oder

Mittelwert ± SD pharmakokinetischer Parameter von FVIII nach Einzeldosis mit 50 IE/kg bei pädiatrischen PTPs		
PK-Parameter	Anzahl Teilnehmer	Mean ^a ± SD
Recovery, IE/dl pro IE/kg		
Alter: < 6 Jahre	17	1,7 ± 0,4
Alter: 6 bis < 12 Jahre	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 _{1/2} , 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 Geometrisches Mittel (geometrischer CV%) für alle, außer arithmetisches Mittel ± SD für inkrementelle Recovery und t_{1/2}.

^b Nur Patienten zwischen 6 und < 12 Jahren.

Abkürzungen: C_{max} = maximale beobachtete Plasmakonzentration; CV = Variationskoeffizient (coefficient of variation); AUC_{inf} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeitpunkt „0“ mit Extrapolation bis „unendlich“ (area under the curve); t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; CL = Clearance; V_{ss} = Steady-State-Volumen der Verteilung.

Entfernen der grauen Spritzenkappe verwendet werden. Andere Aufbewahrungszeiten und Bedingungen während der Anwendung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Arzneimittel 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

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Butyl) 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 eine Mullkompressen.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. oder 3.000 I.E. lyophilisiertes Pulver in der oberen Kammer und 4 ml Lösungsmittel in der unteren Kammer der Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolben und Verschluss aus Butylgummi, ein Spritzenkolben zum Zusammensetzen, eine belüftete sterile Spritzenkappe aus Polypropylen, ein steriles Infusi-

onsset, Alkoholtupfer, ein Heftpflaster und eine Mullkompressen.

Abgepackt als Einzelpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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 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 verworfen.

ReFacto AF 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Das lyophilisierte Pulver in der oberen Kammer der Fertigspritze muss mit dem Lösungsmittel (Natriumchloridlösung zur Injektion in einer Konzentration von 9 mg/ml bzw. 0,9%) in der unteren Kammer der Fertigspritze rekonstituiert werden. Die Fertigspritze 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.

Die Lösung wird nach der Rekonstitution klar oder etwas schillernd und farblos sein. Wenn Schwebepartikel sichtbar sind oder bei einer Verfärbung, ist die Lösung zu verworfen.



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 Anwendung 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 13. April 1999
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 15. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

ReFacto AF 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E.

1 Fertigspritze mit Pulver in der oberen Kammer und Lösungsmittel in der unteren Kammer **[N 1]**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH **ReFacto AF 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E.**

1 Fertigspritze mit Pulver in der oberen Kammer und Lösungsmittel in der unteren Kammer

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 030 550055-51000
 Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
 Floridsdorfer Hauptstraße 1
 A-1210 Wien
 Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt