

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável
ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável
ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável
ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável
ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
ReFacto AF 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 62,5 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 125 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 250 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 500 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 62,5 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 125 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 250 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 500 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI* de moroctocog alfa**.
Após a reconstituição, cada ml da solução contém aproximadamente 750 UI de moroctocog alfa.

* A potência (Unidades Internacionais) é determinada utilizando o doseamento cromogénico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica do ReFacto AF é de 7.600-13.800 UI/mg de proteína.

** O fator VIII de coagulação humano é produzido por tecnologia do ADN recombinante em células do ovário do hamster chinês (CHO). O moroctocog alfa é uma glicoproteína com 1438 aminoácidos, cuja sequência é comparável à forma 90 + 80 kDa do fator VIII (i.e. domínio B eliminado) e possui

modificações pós-translacionais semelhantes às da molécula derivada do plasma.

O processo de fabrico de ReFacto foi modificado de modo a eliminar qualquer proteína exógena, derivada de ser humano ou de animal, do processo de cultura de células, da purificação ou da formulação final; e ao mesmo tempo o nome de fantasia foi alterado para ReFacto AF.

Excipiente com efeito conhecido

Após reconstituição, 1,27 mmol (29 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seringa pré-cheia.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó e solvente para solução injetável

Pó/aglomerado branco a esbranquiçado

Solvente límpido e incolor

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Pó/aglomerado branco a esbranquiçado na câmara superior da seringa pré-cheia

Solvente límpido e incolor na câmara inferior da seringa pré-cheia

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência de fator VIII congénita).

ReFacto AF é adequado para utilização em adultos e crianças de todas as idades, incluindo recém-nascidos.

ReFacto AF não contém o fator *von Willebrand*, e não está, portanto, indicado na doença de *von Willebrand*.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob vigilância de um médico com experiência no tratamento da hemofilia A.

Monitorização do tratamento

No decurso do tratamento, recomenda-se a determinação adequada dos níveis de fator VIII para servir de orientação para a dose a administrar e a frequência das sucessivas perfusões. A resposta ao fator VIII pode variar individualmente, demonstrando diferentes níveis de recuperação e tempos de semivida. A dose baseada no peso corporal pode necessitar de ajustes em doentes com baixo peso ou com excesso de peso. Principalmente no caso de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável a realização de uma monitorização precisa da terapêutica de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático).

Durante o tratamento com ReFacto AF, quando se monitorizam os níveis de atividade do fator VIII nos doentes, recomenda-se a utilização do doseamento cromogénico. Ao utilizar um doseamento de

coagulação de uma só fase baseado no tempo da tromboplastina (aPTT) *in vitro*, para determinar a atividade do fator VIII em amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator VIII no plasma podem ser afetados significativamente pelo tipo de reagente aPTT utilizado e pelo padrão de referência utilizada no doseamento. Também podem existir discrepâncias significativas entre os resultados do doseamento obtidos por um doseamento de coagulação de uma só fase baseado no tempo da tromboplastina (aPTT) e o doseamento cromogénico. Tipicamente, os resultados do doseamento de coagulação de uma só fase são 20-50% inferiores aos resultados do doseamento com substrato cromogénico. O padrão laboratorial de ReFacto AF pode ser utilizado para corrigir esta discrepância (ver secção 5.2). Este aspeto é especialmente importante ao mudar o laboratório e/ou os reagentes utilizados.

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, da localização e da extensão da hemorragia, bem como do estado clínico do doente. As doses que se administram devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica do doente. Na presença de um inibidor, podem ser necessárias doses mais elevadas ou um tratamento específico apropriado.

O número de unidades administradas de fator VIII é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão de acordo com o padrão atual da OMS para os medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa em percentagem (relativamente ao plasma humano normal) ou em UI (relativamente ao Padrão Internacional para o fator VIII no plasma). Uma UI de atividade do fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII num ml de plasma humano normal.

Outro medicamento contendo moroctocog alfa, aprovado para utilização fora da Europa, tem uma potência atribuída de fabrico diferente que foi calibrada com o Padrão Internacional da OMS, através de um doseamento de coagulação de uma só fase; este medicamento identifica-se pelo nome comercial XYNTHA. Dada a diferença dos métodos utilizados para atribuir a potência dos medicamentos XYNTHA e ReFacto AF, 1 UI de XYNTHA (calibrado por doseamento de uma só fase) é aproximadamente equivalente a 1,38 UI de ReFacto AF (calibrado por doseamento cromogénico). No caso de prescrever ReFacto AF a um doente que habitualmente recebe tratamento com XYNTHA, o médico assistente pode considerar um ajuste das recomendações posológicas com base nos valores de recuperação do fator VIII.

Com base no seu regime atual, deve recomendar-se aos indivíduos com hemofilia A para levarem consigo uma quantidade adequada de medicamento com fator VIII, antecipando as necessidades de tratamento em viagem. Deve recomendar-se aos doentes que consultem o seu médico antes de viajar.

Tratamento de acordo com as necessidades

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no dado empírico de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII no plasma em 2 UI/dl. A dose necessária é determinada utilizando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias (UI) = peso corporal (kg) x aumento desejado do fator VIII (% ou UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl), onde 0,5 UI/kg por UI/dl representa o recíproco da recuperação geralmente observada após as perfusões de fator VIII.

A quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre orientadas para a efetividade clínica individual.

Nas seguintes situações hemorrágicas, a atividade do fator VIII não deve diminuir para valores inferiores aos níveis plasmáticos (em % relativamente ao normal ou em UI/dl) no período correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada para servir de orientação para a dose a administrar em episódios hemorrágicos e durante a cirurgia:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapêutica (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20-40	Repetir cada 12-24 horas. Pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico, indicada pelo desaparecimento da dor, ou até à cicatrização.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30-60	Repetir a perfusão cada 12-24 horas, durante 3-4 dias ou mais até resolução da dor e incapacidade aguda.
Hemorragias que coloquem a vida em perigo	60-100	Repetir a perfusão cada 8-24 horas, até resolução da ameaça.
Cirurgia		
Cirurgia “menor” incluindo extração dentária	30-60	Cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até à cicatrização.
Cirurgia “maior”	80-100 (pré- e pós- operatória)	Repetir a perfusão cada 8-24 horas até cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante pelo menos mais 7 dias de modo a manter a atividade do fator VIII em 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para uma profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI do fator VIII por kg de peso corporal, com intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos mais curtos entre as doses ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Deve ser antecipada a necessidade de aumentar a dose de ReFacto AF a utilizar no tratamento de crianças mais novas (idade inferior a 6 anos) relativamente à dose utilizada para tratamento de adultos e crianças mais velhas (ver secção 5.2).

População idosa

Os estudos clínicos não incluíram indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Em geral, a seleção de dose para um doente idoso deve ser individualizada.

Compromisso renal ou afeção hepática

O ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou afeção hepática não foi estudado em ensaios clínicos.

Modo de administração

Via intravenosa.

ReFacto AF é administrado por perfusão intravenosa durante vários minutos após reconstituição do pó liofilizado injetável com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (fornecida). A velocidade de administração deve ser determinada pelo grau de conforto do doente.

Recomenda-se que seja prestada formação apropriada aos indivíduos que administrem o medicamento que não sejam profissionais de saúde.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Os doentes podem afixar um dos rótulos destacáveis do frasco para injetáveis ou da seringa pré-cheia no seu diário para documentar o número de lote ou para notificar quaisquer efeitos indesejáveis.

Hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com ReFacto AF. O medicamento contém vestígios de proteína de hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuar de imediato a utilização do medicamento e a contactar o seu médico. Os doentes devem ser informados dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto torácico, sibilos, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, devem instituir-se os procedimentos médicos padrão para o tratamento do choque.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição embora se mantenha ao longo da vida apesar do risco ser pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade do fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz,

devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Notificações de ausência de efeito

Foi notificada ausência de efeito, principalmente em doentes em profilaxia, nos ensaios clínicos e após comercialização de ReFacto. Esta ausência de efeito de ReFacto foi descrita como a ocorrência de hemorragias nas articulações alvo, hemorragia em novas articulações, ou sensação subjetiva por parte do doente da ocorrência de novas hemorragias. Quando se prescreve ReFacto AF é importante estabelecer individualmente e monitorizar o nível de fator para cada doente de modo a assegurar uma resposta terapêutica adequada (ver a secção 4.8).

Acontecimentos cardiovasculares

A terapêutica de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular nos doentes com fatores de risco cardiovascular existentes.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter (ver secção 4.8).

Teor de sódio

Após a reconstituição este medicamento contém 1,27 mmol (29 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seringa pré-cheia, equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Dependendo do peso corporal do doente e da posologia de ReFacto AF, os doentes podem receber múltiplos frascos para injetáveis ou seringas pré-cheias. Isto deve ser considerado se o doente estiver em dieta com baixo teor em sal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas interações de medicamentos com fator VIII de coagulação recombinante com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o fator VIII, pelo que não existem dados disponíveis sobre a fertilidade. Devido à ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não existe experiência relativa à utilização de fator VIII durante a gravidez e amamentação. Assim, o fator VIII só deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação se claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ReFacto AF na capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram observadas pouco frequentemente reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, ardor e picadas no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, sibilo) com ReFacto, que podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave, incluindo choque (ver secção 4.4).

Podem estar presentes no ReFacto AF quantidades vestigiais de proteína de hamster. O desenvolvimento de anticorpos às proteínas de hamster foi observado muito raramente, sem que no entanto, tenham existido sequelas clínicas. Num estudo com ReFacto, vinte dos 113 (18%) doentes previamente tratados (DPT) tiveram um aumento no título de anticorpos anti-CHO, sem qualquer efeito clínico aparente.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo ReFacto AF. Se ocorrerem tais inibidores, a condição pode manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista tabelada das reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação de sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$). A tabela lista as reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com ReFacto ou ReFacto AF. As frequências são baseadas em todos os acontecimentos adversos resultantes do tratamento em ensaios clínicos agrupados em 765 indivíduos.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000,$ $< 1/100$
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do fator VIII – (DSTP) *		Inibição do fator VIII – (DPT) *
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Neuropatia periférica; sonolência; disguesia
Cardiopatias			Angina de peito; taquicardia; palpitações
Vasculopatias		Hemorragia; hematoma	Hipotensão; tromboflebite; rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse		Dispneia
Doenças gastrointestinais		Diarreia; vômitos; dor abdominal; náuseas	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária; erupção cutânea; prurido	Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Arrepios; reação no local do acesso venoso por cateter	Astenia; reação no local da injeção; dor no local da injeção; inflamação no local da injeção

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100
Exames complementares de diagnóstico		Teste para anticorpos positivo; teste para anticorpos antifator VIII positivo	Aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada; bilirrubinemia aumentada; creatina fosfoquinase sanguínea aumentada

* A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. DPT = doentes previamente tratados, DSTP = doentes sem tratamento prévio

População pediátrica

Foram notificados, como estando possivelmente relacionados com o tratamento com ReFacto AF, um caso de um quisto num doente de 11 anos de idade e um caso descrito como confusão num doente de 13 anos de idade.

A segurança de ReFacto AF foi avaliada em estudos que incluíram adultos, crianças e adolescentes previamente tratados (n=18, com idades compreendidas entre 12-16 anos num estudo e n=49, com idades compreendidas entre 7-16 anos num estudo de suporte) com uma tendência para frequências mais elevadas de reações adversas em crianças com idades entre os 7-16 anos, comparativamente com as observadas em adultos. Foi acumulada experiência adicional de segurança em crianças através de estudos que englobavam tanto doentes previamente tratados (n=18 com idades < 6 anos e n=19 com idades > 6 anos e < 12 anos) como doentes sem tratamento prévio (n= 23 com idades < 6 anos), suportando um perfil de segurança semelhante ao observado nos doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos sintomas de sobredosagem com medicamentos com fator VIII de coagulação recombinante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, fator VIII de coagulação do sangue; código ATC: B02BD02.

ReFacto AF contém o fator VIII de coagulação recombinante (moroctocog alfa) com o domínio B

eliminado. É uma glicoproteína com uma massa molecular aproximada de 170.000 Da composta por 1.438 aminoácidos. ReFacto AF possui características funcionais comparáveis às do fator VIII endógeno. A atividade do fator VIII é muito reduzida em doentes com hemofilia A, sendo por isso necessária a terapêutica de substituição.

O fator VIII, quando administrado por perfusão num doente hemofílico, liga-se ao fator de *von Willebrand* presente na circulação do doente.

O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X a fator X ativado. Este fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina irá converter o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. A hemofilia A é uma doença da coagulação sanguínea, hereditária, ligada ao sexo, causada pelos níveis diminuídos de fator VIII:C o que provoca hemorragias profusas para as articulações, músculos ou órgãos internos, as quais podem ser espontâneas ou resultantes de um traumatismo accidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados por terapêutica de substituição, permitindo, deste modo, uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção da tendência hemorrágica.

Eficácia clínica

Os dados na tabela abaixo referem-se aos dados de DSTP e DPT dos estudos com ReFacto AF em doentes com idade inferior a 12 anos.

Resultados de consumo e eficácia na população pediátrica

	DPT < 6 anos	DPT 6 a < 12 anos	DSTP < 6 anos
Dose por peso (UI/kg) por perfusão profilática ^a Mediana (mín, máx)	n=14 36 UI/kg (28; 51)	n=13 32 UI/kg (21; 49)	n=22 46 UI/kg (17;161)
Taxa de hemorragia anual (ABR) total em todos os indivíduos ^b Mediana (mín, máx)	--	--	n=23 3,17 (0,0; 39,5)
Taxa de hemorragia anual (ABR) total em indivíduos que notificaram após um regime de tratamento de acordo com as necessidades na linha de base ^c Mediana (mín, máx)	n=5 41,47 (1,6; 50,6)	n=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Taxa de hemorragia anual (ABR) total em indivíduos que notificaram após um regime profilático na linha de base ^c Mediana (mín, máx)	n=13 1,99 (0,0; 11,2)	n=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dose por peso (UI/kg) por episódio hemorrágico para tratamento da hemorragia Mediana (mín, máx)	n=13 35 UI/kg (28; 86)	n=14 33 UI/kg (17; 229)	n=21 55 UI/kg (11; 221)
% de hemorragias tratadas com sucesso com ≤ 2 perfusões	98,7%	98,8%	96,7%

^a A dose e a frequência de ReFacto AF prescrito ao longo do estudo foram deixados ao critério do investigador de acordo com tratamento padrão local.

^b Os indivíduos no estudo DSTP não tiveram que seguir um tratamento profilático contínuo regular; no entanto, com exceção de um indivíduo (recebendo apenas tratamento de acordo com as necessidades), a maioria dos indivíduos recebeu perfusões profiláticas regulares. Vários começaram com perfusões de acordo com as necessidades, mas mudaram para tratamento profilático durante a sua participação e alguns receberam apenas perfusões profiláticas esporádicas.

° Os indivíduos do estudo DPT notificaram a sua modalidade de tratamento com FVIII (profilaxia ou de acordo com as necessidades) na linha de base e não tiveram que manter essa modalidade como condição para participação no estudo. A dose e a frequência de ReFacto AF prescritos ao longo do estudo foram deixadas ao critério do investigador de acordo com o tratamento padrão local.

De realçar que a taxa de hemorragia anual (ABR) não é comparável entre concentrados de fator diferentes e entre estudos clínicos diferentes.

Indução de Tolerância Imunológica

Os dados sobre a indução de tolerância imunológica (ITI) foram recolhidos em doentes com hemofilia A que desenvolveram inibidores ao fator VIII. Como parte do ensaio principal com ReFacto em DSTP, foram analisados dados de ITI de 25 doentes (15 com título elevado, 10 com título baixo). Destes 25 doentes, 20 tiveram uma diminuição no título do inibidor para $<0,6$ UB/ml, dos quais inicialmente 11 de 15 tinham título elevado (≥ 5 UB/ml) e 9 de 10 tinham título baixo. Dos 6 doentes que desenvolveram inibidores de título baixo, mas que não receberam ITI, 5 apresentaram diminuições de título semelhantes. Não estão disponíveis dados de resultados a longo prazo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Na tabela seguinte encontram-se enumeradas as propriedades farmacocinéticas de ReFacto, resultantes de um estudo cruzado de ReFacto e de um concentrado de fator VIII derivado do plasma, utilizando o doseamento cromogénico (ver secção 4.2), em 18 doentes previamente tratados.

Estimativas dos parâmetros farmacocinéticos de ReFacto em doentes com hemofilia A previamente tratados			
Parâmetro farmacocinético	Média	DP	Mediana
AUC _t (UIh/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
recuperação (aumento de fator VIII:C em UI/dl por UI/kg de fator VIII administrado)	2,4	0,38	2,5

Abreviaturas: AUC_t = área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o zero até às últimas concentrações mensuráveis; t_{1/2} = tempo de semivida; CL = Depuração; FVIII:C = atividade do FVIII, MRT = tempo médio de residência

Num estudo no qual a potência de ReFacto AF, de ReFacto e a atividade do fator VIII no plasma de doentes foi medida através do doseamento com substrato cromogénico, o ReFacto AF mostrou ser bioequivalente a ReFacto. As razões entre as médias geométricas dos mínimos quadrados de ReFacto AF e de ReFacto foram de 100,6%, 99,5% e 98, 1% em relação à recuperação, AUC_t e AUC_∞ (área sob a curva de concentração plasmática desde o tempo zero até o infinito), respetivamente. Os intervalos de confiança de 90% correspondentes às razões de médias geométricas de ReFacto AF e ReFacto estavam dentro do intervalo de bioequivalência de 80% a 125%, demonstrando a bioequivalência de ReFacto AF e de ReFacto.

Num estudo cruzado de farmacocinética, os parâmetros de farmacocinética de ReFacto AF foram determinados na linha de base e após o seguimento de 25 doentes previamente tratados (≥ 12 anos) após a administração repetida de ReFacto AF durante 6 meses. As razões das médias geométricas dos mínimos quadrados entre os parâmetros farmacocinéticos no mês 6 e a linha de base foram de 107%, 100% e 104%, relativamente à recuperação, AUC_t e AUC_∞, respetivamente. Os intervalos de confiança de 90% correspondentes às razões entre os parâmetros farmacocinéticos no mês 6 e a linha

de base estavam dentro da janela de equivalência entre 80% e 125%. Este facto indica que não existem alterações dependentes do tempo nas propriedades farmacocinéticas de ReFacto AF.

No mesmo estudo, no qual a potência farmacológica de ReFacto AF, de um comparador constituído por fator VIII recombinante completo (FLrFVIII) e a atividade do fator VIII medida em amostras de plasma de doentes foram todas determinadas através de um doseamento de coagulação de uma só fase, num laboratório central, ReFacto AF mostrou ser farmacocineticamente equivalente a FLrFVIII em 30 doentes previamente tratados (≥ 12 anos de idade), utilizando a abordagem padronizada de bioequivalência.

Em DSTP, os parâmetros farmacocinéticos de ReFacto foram avaliados utilizando o doseamento cromogénico. Estes doentes ($n=59$; mediana de idades de $10 \pm 8,3$ meses) tiveram uma média de recuperação na Semana 0 de $1,5 \pm 0,6$ UI/dl por UI/kg (no intervalo entre 0,2 a 2,8 UI/dl por UI/kg), a qual foi mais baixa do que a obtida em DPT com ReFacto na Semana 0 com uma média de recuperação de $2,4 \pm 0,4$ UI/dl por UI/kg (no intervalo entre 1,1 a 3,8 UI/dl por UI/kg). Nos DSTP, a média das recuperações foi estável no tempo (5 visitas num período de 2 anos) e variaram entre 1,5 a 1,8 UI/dl por UI/kg. A modelação da farmacocinética da população com base nos dados de 44 DSTP permitiu estimar uma média de semivida de $8,0 \pm 2,2$ horas.

Num estudo com ReFacto AF em 19 DSTP, a recuperação no início do estudo nas 17 crianças com idades entre os 28 dias e inferior a 2 anos foi de $1,32 \pm 0,65$ UI/dl por UI/kg e nas 2 crianças com idades entre os 2 anos e inferior a 6 anos foi de 1,7 e 1,8 UI/dl por UI/kg. Com exceção dos casos em que foram detetados inibidores, a recuperação média foi estável ao longo do tempo (6 visitas durante um período de 2 anos) e os valores individuais variaram de 0 (na presença de inibidor) a 2,7 UI/dl por UI/kg.

Num estudo de 37 DPT pediátricos, os parâmetros farmacocinéticos do ReFacto AF observados após uma dose de 50 UI/kg são apresentados na tabela seguinte.

Média \pm SD dos parâmetros farmacocinéticos do FVIII após uma dose única de 50 UI/kg em DPT pediátricos		
Parâmetro farmacocinético	Número de indivíduos	Média ^a \pm SD
Recuperação, UI/dl por UI/kg		
Idade < 6 anos	17	1,7 \pm 0,4
Idade entre 6 a < 12 anos	19	2,1 \pm 0,8
C_{max} , UI/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , UI·h/ml ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	9,1 \pm 1,9
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Média geométrica (CV% geométrico) para todos, exceto média aritmética \pm SD para recuperação incremental e $t_{1/2}$.

^b Apenas doentes com idades entre 6 e < 12 anos.

Abreviaturas: C_{max} = concentração plasmática máxima observada; CV = coeficiente de variação; AUC_{inf} = área sob o perfil de concentração plasmática-tempo desde o tempo zero extrapolada ao infinito; $t_{1/2}$ = tempo de semivida terminal; CL = depuração; V_{ss} = volume de distribuição estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não foram efetuadas investigações sobre o potencial carcinogénico e a toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Cloreto de cálcio di-hidratado

L-Histidina

Polissorbato 80

Cloreto de sódio

Solvente

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, incluindo outras soluções de perfusão.

Apenas deve ser utilizado o sistema de perfusão fornecido, uma vez que pode ocorrer insucesso do tratamento em consequência da adsorção do fator VIII de coagulação humana pelas superfícies internas de certos equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O medicamento pode ser retirado do local de armazenamento refrigerado durante um período único máximo de 3 meses à temperatura ambiente (até 25°C). No final deste período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento não pode voltar a ser refrigerado, devendo ser utilizado ou eliminado.

Após reconstituição

A estabilidade química e física após reconstituição foi demonstrada durante 3 horas a temperaturas até 25°C.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pó e solvente para solução injetável

O medicamento não contém um conservante, e o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente, ou no prazo de 3 horas após a reconstituição. Outros períodos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

O medicamento não contém um conservante, e o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente, ou no prazo de 3 horas após a reconstituição ou remoção da cápsula de fecho de proteção cinzenta. Outros períodos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o medicamento dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pó e solvente para solução injetável

250 UI, 500 UI, 1000 UI ou 2000 UI de pó em frasco para injetáveis de 10 ml (vidro do tipo I) com uma rolha de borracha (butílica) e um selo não-roscado (alumínio) e 4 ml de solvente fornecido em seringa pré-cheia (vidro do tipo I) com uma rolha no êmbolo (butílica), um selo na extremidade (butílico), um adaptador para o frasco para injetáveis para a reconstituição, um sistema de perfusão estéril, compressas com álcool, adesivo e penso em gaze.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI ou 3000 UI de pó liofilizado na parte superior da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa pré-cheia (vidro do tipo I) com êmbolo de borracha e fecho de butilo, uma haste do êmbolo pré-fixa para montagem, uma cápsula de fecho ventilada estéril de polipropileno, um sistema de perfusão estéril, compressas com álcool, adesivo e penso em gaze.

Embalagem com 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI pó e solvente para solução injetável

O pó liofilizado para injetável contido no frasco para injetáveis tem de ser reconstituído com o solvente fornecido na seringa pré-cheia, solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando-se para a reconstituição o adaptador para o frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente até que todo o pó esteja dissolvido. Consulte o folheto informativo, secção 3, para obter informações adicionais sobre a reconstituição e administração.

Após a reconstituição, a solução é retirada para dentro da seringa. A solução será límpida ou ligeiramente opalescente e incolor. A solução deve ser eliminada se apresentar partículas visíveis ou se for observada qualquer alteração na coloração.

ReFacto AF 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

O pó liofilizado na parte superior da câmara da seringa pré-cheia tem de ser reconstituído com o solvente [solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)], da parte inferior da câmara da seringa pré-cheia. A seringa pré-cheia deve ser rodada suavemente até que todo o pó esteja dissolvido. Ver secção 3 do folheto informativo para informação adicional sobre reconstituição e administração.

Após a reconstituição, a solução deve ser clara ou ligeiramente opalescente ou sem cor. A solução deve ser eliminada se apresentar partículas visíveis ou se for observada qualquer alteração na coloração.

O medicamento, após a reconstituição, contém polissorbato 80, que aumenta a taxa de extração de di-(2-etil-hexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC). Tal deve ser tido em consideração durante a preparação e administração do medicamento, incluindo o tempo de conservação num recipiente de PVC após a reconstituição. É importante que as recomendações dadas na secção 6.3 sejam rigorosamente seguidas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de abril de 1999
Data da última renovação: 15 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.