ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Moroctocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Date : 08/2021. Version : 0.08

Marché de référence : U.E

Tunisie

**Mentions légales longues**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ReFacto AF 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 250 UI* de moroctocog alfa**.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 62,5 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 500 UI* de moroctocog alfa**.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 125 UI de moroctocog alfa.

ReFacto AF 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon contient nominalement 1000 UI* de moroctocog alfa**.
Après reconstitution, chaque ml de solution contient approximativement 250 UI de moroctocog alfa.

* Le titre (exprimé en Unités Internationales) est déterminé par la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique de ReFacto AF est de 7600 à 13800 UI/mg de protéine.

** Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Moroctocog alfa est une glycoprotéine formée de 1438 acides aminés avec une séquence comparable à la forme 90 + 80 kDa du facteur VIII (c'est à dire sans le domaine B) et des modifications post-traductionnelles similaires à celles de la molécule d'origine plasmatique.

Le procédé de fabrication de ReFacto a été modifié afin d'éliminer toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale du procédé de culture cellulaire, de la purification, ou de la formulation finale ; et à cette occasion le nom de marque a été changé en ReFacto AF.

Excipient à effet notoire :

Après reconstitution, 1,27 mmol (29 mg) de sodium par flacon

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable
Agglomérat/poudre blanche à presque blanche

Solvant limpide et incolore

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ReFacto AF peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge, y compris chez le nouveau-né.

ReFacto AF ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie A.

Suivi du traitement

Au cours du traitement, un dosage approprié des taux de facteur VIII est conseillé pour choisir la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse à l'administration de facteur VIII, mesurée par la récupération et le temps de demi-vie, peut varier selon les patients. La posologie dépend du poids corporel, cependant chez les patients de faible poids ou en surcharge pondérale, un ajustement peut être nécessaire. Dans le cadre d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par l'analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

L'utilisation de la méthode chromogénique est recommandée quand un suivi de l'activité FVIII des patients est effectué au cours du traitement par ReFacto AF. Quand un dosage chronométrique en un temps basé sur l'analyse *in vitro* du temps de céphaline activée (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être affectés de manière significative par le type de réactifs TCA et le standard de référence utilisés dans l'analyse. Il peut aussi y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un dosage chronométrique en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique. Généralement, les résultats du dosage chronométrique en un temps sont inférieurs de 20 à 50 % à ceux du dosage chromogénique. Le standard ReFacto AF peut être utilisé pour corriger cette différence (voir rubrique 5.2). Ceci est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou des réactifs utilisés.

Posologie

La posologie et la durée de la thérapie de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Les doses à administrer doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient. Des doses supérieures ou un traitement spécifique approprié peuvent être nécessaires en présence d'un inhibiteur.

Le nombre d'unité de facteur VIII administré s'exprime en unités internationales (UI) par rapport à l'actuel standard OMS pour les facteurs VIII. L'activité facteur VIII plasmatique s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en UI (par rapport à un standard international pour le facteur VIII dans le plasma). Une UI d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Un autre moroctocog alfa approuvé en dehors de l'Europe, calibré avec le Standard International de l'OMS par dosage chronométrique en un temps, a un titre différent de celui approuvé en Europe ; le nom de marque de ce produit est XYNTHA. En raison de la différence des méthodes utilisées pour déterminer le titre de XYNTHA et de ReFacto AF, 1 UI de XYNTHA (calibré en un temps) correspond approximativement à 1,38 UI de ReFacto AF (calibré par dosage chromogénique). Si ReFacto AF est prescrit chez un patient habituellement traité par XYNTHA, le médecin traitant peut envisager un ajustement de la posologie sur la base des valeurs de récupération du facteur VIII.

Il est conseillé aux patients atteints d'hémophilie A partant en voyage d'emporter une quantité suffisante de facteur VIII correspondant à leur traitement actuel. Il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin traitant avant de voyager.

*Traitement à la demande*

L'estimation de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique en facteur VIII de 2 UI/dl. La dose nécessaire est calculée selon la formule suivante:

Nombre total d'UI à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl), où 0,5 UI/kg par UI/dl correspond à l'inverse de la récupération généralement observée après perfusions de facteur VIII.

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être orientées par l'efficacité clinique dans chaque cas individuel.

Dans le cas les situations hémorragiques suivantes, l'activité du facteur VIII ne doit pas diminuer en dessous des niveaux plasmatiques indiqués (en % par rapport à la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

| **Degré d'hémorragie<br>Type de chirurgie** | **Activité facteur VIII à atteindre (% ou UI/dl)** | **Fréquences des doses (heures)<br>Durée de traitement (jours)** |
|---|---|---|
| **Hémorragies** | | |
| Hémarthroses précoces et hémorragies musculaires ou saignements buccaux. | 20-40 | Répéter toutes les 12 à 24 h au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode de saignement comme indiqué par la douleur soit résolu ou la cicatrisation achevée. |
| Hémarthroses et hémorragies musculaires plus étendues, ou hématomes. | 30-60 | Répéter l'injection toutes les 12 à 24 h pendant 3 – 4 jours, ou plus jusqu'à ce que la douleur et l'invalidité aiguë soient résolues. |
| Hémorragies menaçant le pronostic vital. | 60-100 | Répéter les injections toutes les 8 à 24h jusqu'à ce que la menace soit écartée. |
| **Chirurgie** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Chirurgie mineure,<br>y compris les extractions dentaires. | 30-60 | Toutes les 24 h, au moins 1 jour jusqu'à ce que la cicatrisation soit achevée. |
| Chirurgie majeure | 80-100<br>(pré et post-opératoire) | Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate puis administrer le traitement pour au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité facteur VIII de 30 à 60% (UI/dl). |

*Prophylaxie*

Pour la prophylaxie à long terme contre les épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, les doses usuelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, à intervalle de 2 à 3 jours. Dans certains cas, et particulièrement chez les jeunes patients, il peut être nécessaire d'administrer le produit à des intervalles plus courts ou d'augmenter les doses.

*Population pédiatrique*

Le traitement par ReFacto AF d'enfants plus jeunes (de moins de 6 ans) peut nécessiter une augmentation des posologies par rapport à celles utilisées chez les adultes et les enfants plus âgés (voir rubrique 5.2).

*Population âgée*
Les études cliniques n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, le choix du dosage pour les patients âgés doit être individualisé.

*Insuffisance rénale ou hépatique*

L'adaptation de la posologie chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée lors des essais cliniques.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

ReFacto AF est administré par perfusion intraveineuse sur plusieurs minutes, après reconstitution de la poudre lyophilisée pour préparations injectables avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) (fournie). La vitesse d'administration doit être adaptée au confort du patient.

Une formation adaptée est recommandée pour les personnes qui ne seraient pas des professionnels de santé amenées à administrer le produit.

Pour les instructions de reconstitution avant administration, voir rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Les patients peuvent coller une des étiquettes détachables se trouvant sur le flacon ou la seringue préremplie afin de documenter le numéro de lot dans leur carnet ou pour notifier tout effet indésirable.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité ont été observées avec ReFacto AF. Le médicament contient des traces de protéines de hamster. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement leur traitement et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition mais il persiste toute la vie bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Cas de manque d'efficacité

Des cas de manque d'efficacité, principalement chez les patients traités en prophylaxie, ont été rapportés au cours des études cliniques et du suivi post-commercialisation de ReFacto. Les cas rapportés avec ReFacto ont été décrits en termes d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations cibles, d'épisodes hémorragiques au niveau des articulations indemnes ou une impression subjective ressentie par le patient d'un début de nouveau saignement. Lors de la prescription de ReFacto AF, il est important de mesurer et surveiller le taux de facteur de chaque patient afin d'obtenir une réponse thérapeutique adéquate (voir rubrique 4.8).

Troubles cardio-vasculaires

Chez les patients présentant des risques cardio-vasculaires, le traitement de substitution avec le facteur VIII peut augmenter le risque cardio-vasculaire.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Après reconstitution, ce médicament contient 1,27 mmol (29 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport quotidien recommandé (AQR) par l'OMS maximal de 2 g de sodium par adulte. Selon la masse corporelle du patient et la posologie de ReFacto AF, les patients peuvent recevoir plusieurs flacons ou seringues préremplies. Ceci doit être pris en compte si le patient suit un régime hyposodé.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction entre les facteurs VIII de coagulation recombinants et d'autres médicaments n'a été rapportée.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le facteur VIII, il n'existe donc pas de données sur la fertilité. En raison de la rare fréquence de l'hémophilie A chez les femmes, aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. C'est pourquoi le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ReFacto AF n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure angioedème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées avec ReFacto, et peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère, y compris un choc (voir rubrique 4.4).

Des traces de protéines de hamster peuvent se trouver dans ReFacto AF. Très rarement, l'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster a été observée, mais sans aucune séquelle clinique. Dans une étude avec ReFacto, vingt des 113 (18 %) patients préalablement traités (PTPs) ont eu une augmentation du titre d'anticorps anti-CHO, sans retentissement clinique apparent.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ReFacto AF. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est en accord avec la classification MedDRA des systèmes d'organes (Classe de systèmes d'organes et niveau des termes préférentiels). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Le tableau indique les effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec ReFacto ou ReFacto AF. Les fréquences sont basées sur les évènements indésirables apparus au cours du traitement toutes causes confondues dans les études cliniques regroupées, avec 765 sujets

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

| **Classes de systèmes d'organes** | **Très fréquent ≥ 1/10** | **Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10** | **Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100** |
|---|---|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Inhibition du FVIII – (PUPs)* | | Inhibition du FVIII – (PTPs)*+ |
| Affections du système immunitaire | | | Réaction anaphylactique |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Perte d'appétit | |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Étourdissement | Neuropathie périphérique ; somnolence ; dysgueusie |
| Affections cardiaques | | | Angine de poitrine ; tachycardie ; palpitations |
| Affections vasculaires | | Hémorragies ; hématomes | Hypotension ; thrombophlébites ; rougeurs |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | | Dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | | Diarrhée ; vomissements ; douleurs abdominales ; nausées | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Urticaire ; rash ; prurit | Hyperhydrose |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie | Myalgie | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | Frissons ; réaction liée à la présence d'un cathéter | Asthénie ; réaction au site d'injection ; douleur au site d'injection ; inflammation au site d'injection |

| Classes de systèmes d'organes | Très fréquent ≥ 1/10 | Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10 | Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100 |
|---|---|---|---|
| Investigations | | Présence d'anticorps ; Présence d'anticorps anti-FVIII | Augmentation des ASAT, des ALAT, de la bilirubine sanguine et de la créatine phosphokinase sanguine |

* Fréquence estimée d'après les études avec tous les facteurs VIII incluant des patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs = patients préalablement traités. PUPs = patients non préalablement traités.

Population pédiatrique

Un cas de kyste chez un patient de 11 ans et un épisode de confusion mentale chez un patient de 13 ans ont été rapportés comme potentiellement liés au traitement par ReFacto AF.

La sécurité de ReFacto AF a été évaluée au cours d'études ayant inclus des adultes préalablement traités ainsi que des enfants et des adolescents préalablement traités (n=18, âge 12-16 ans dans une étude et n=49, âge 7-16 ans dans une étude support), avec une tendance à une fréquence plus élevée des effets indésirables chez les enfants âgés de 7 à 16 ans comparativement aux adultes. Des données complémentaires portant sur la sécurité chez les enfants ont été accumulées via des études ayant inclus des patients préalablement traités (n=18 âgés de moins de 6 ans et n=19 âgés de 6 à < 12 ans) et non préalablement traités (n=23 âgés de < 6 ans) et ayant un profil de sécurité similaire à celui observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

### 4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été reporté avec les facteurs VIII de coagulation recombinants.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Facteur VIII de coagulation sanguine antihémorragique ;
Code ATC: B02BD02

ReFacto AF contient un facteur VIII de coagulation recombinant délété du domaine B (moroctocog alpha). Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 170000 daltons, composée de 1438 acides aminés. ReFacto AF a des caractéristiques fonctionnelles comparables à celles du facteur VIII endogène. L'activité facteur VIII est considérablement réduite chez les patients atteints d'hémophilie A, entraînant ainsi la nécessité d'un traitement substitutif.

Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, le facteur VIII se fixe sur le facteur Von Willebrand présent

dans la circulation sanguine du patient.

Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et un caillot apparaît. L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe, dû à une diminution du taux de facteur VIII:C et qui se caractérise par des saignements abondants au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à une thérapie de substitution, le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté, ce qui permet ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance au saignement.

Efficacité clinique

Les données présentées dans le tableau ci-dessous sont liées aux données relatives aux PUPs et aux PTPs issues des études ReFacto AF chez les patients < 12 ans.

Résultats portant sur la consommation de FVIII et l'efficacité dans la population pédiatrique

| | **PTPs < 6 ans** | **PTPs de 6 à < 12 ans** | **PUPs < 6 ans** |
|---|---|---|---|
| Dose pondérale (UI/kg) par perfusion prophylactique[a] Médiane (min ; max) | N=14<br>36 UI/kg<br>(28 ; 51) | N=13<br>32 UI/kg<br>(21 ; 49) | N=22<br>46 UI/kg<br>(17 ; 161) |
| TAH global tous sujets confondus[b] Médiane (min ; max) | -- | -- | N=23<br>3,17<br>(0,0 ; 39,5) |
| TAH global pour les sujets ayant rapporté avoir reçu un traitement à la demande à l'inclusion[c] Médiane (min ; max) | N=5<br>41,47<br>(1,6 ; 50,6) | N=9<br>25,22<br>(0,0 ; 46,6) | -- |
| TAH global pour les sujets ayant rapporté avoir reçu un traitement prophylactique à l'inclusion[c] Médiane (min ; max) | N=13<br>1,99<br>(0,0 ; 11,2) | N=9<br>5,55<br>(0,0 ; 13,0) | -- |
| Dose pondérale (UI/kg) par épisode hémorragique pour traitement anti-hémorragique Médiane (min ; max) | N=13<br>35 UI/kg<br>(28 ; 86) | N=14<br>33 UI/kg<br>(17 ; 229) | N=21<br>55 UI/kg<br>(11 ; 221) |
| % de saignements traités avec succès à l'aide de ≤ 2 perfusions | 98,7 % | 98,8 % | 96,7 % |

[a] La dose et la fréquence de ReFacto AF prescrites tout au long de l'étude étaient à la discrétion de l'investigateur conformément aux normes de soin locales en vigueur.
[b] Les sujets de l'étude PUP n'ont pas été tenus de suivre un traitement prophylactique continu régulier. Cependant, à l'exception d'un sujet (traitement à la demande uniquement), la majorité des sujets a reçu des perfusions prophylactiques de façon régulière. Plusieurs ont d'abord reçu des perfusions à la demande mais sont ensuite passés à un traitement prophylactique au cours

de leur participation, et certains n'ont reçu que des perfusions prophylactiques de façon sporadique.
[c] Les sujets de l'étude PTP ont rapporté leur modalité de traitement FVIII (prophylaxie ou à la demande) à l'inclusion et n'ont pas été tenus de maintenir cette modalité comme condition de participation à l'étude. La dose et la fréquence de ReFacto AF prescrites tout au long de l'étude étaient à la discrétion de l'investigateur conformément aux normes de soin locales en vigueur.
Abréviation : TAH = Taux Annualisé d'Hémorragie

Il est à noter que le Taux Annualisé d'Hémorragie (TAH) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Induction de tolérance immune

Des données relatives à l'induction de tolérance immune (ITI) ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Dans le cadre de l'étude pivot réalisée avec ReFacto chez des PUPs, les données relatives à l'ITI chez 25 patients ont été revues (15 de titre élevé, 10 de faible titre). Parmi ces 25 patients, 20 ont présenté une diminution des titres d'inhibiteurs en dessous de 0,6 UB/ml, dont 11 sur les 15 patients qui présentaient initialement des titres élevés (≥ 5 UB/ml) et 9 sur les 10 qui présentaient initialement des titres faibles. Parmi les 6 patients qui ont développé des inhibiteurs de faible titre mais qui n'avaient pas bénéficié d'une ITI, 5 ont présenté une diminution similaire de leurs titres. Aucun résultat à long terme n'est disponible.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto, issus d'une étude croisée avec ReFacto et un facteur VIII plasmatique, en utilisant la méthode chromogénique (voir rubrique 4.2.), chez 18 patients préalablement traités sont listés dans le tableau ci-dessous :

| Estimation des paramètres pharmacocinétiques de ReFacto chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A | | | |
|---|---|---|---|
| **Paramètres pharmacocinétiques** | Moyenne | Déviation Standard | Médiane |
| $ASC_{0-t}$ (UI-h/ml) | 19,9 | 4,9 | 19,9 |
| $t_{1/2}$ (h) | 14,8 | 5,6 | 12,7 |
| Clairance (ml/h/kg) | 2,4 | 0,75 | 2,3 |
| Temps de résidence moyen (h) | 20,2 | 7,4 | 18,0 |
| Récupération (augmentation du FVIII:C (UI/dL) par UI/kg de FVIII administrée) | 2,4 | 0,38 | 2,5 |

Abréviations: $ASC_{0-t}$ = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du temps 0 à la dernière concentration mesurable ; $t_{½}$ = demi-vie ; FVIII:C = activité FVIII

La bioéquivalence de ReFacto AF et de ReFacto a été démontrée dans une étude au cours de laquelle le titre de ReFacto AF et de ReFacto ainsi que l'activité facteur VIII plasmatique des patients ont été mesurés par le dosage chromogénique. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés de ReFacto AF sur ReFacto étaient de 100,6%, 99,5% et 98,1% pour la récupération, l'$ASC_t$ et l'$ASC_\infty$ (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de 0 à l'infini), respectivement. Les intervalles de confiance à 90% correspondants des rapports des moyennes géométriques de ReFacto AF sur ReFacto

étaient dans la fourchette d'équivalence de 80% à 125%, démontrant la bioéquivalence de ReFacto AF et ReFacto.

Dans une étude croisée de pharmacocinétique, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto AF ont été évalués à l'inclusion et suivis chez 25 patients préalablement traités (≥12 ans) après administrations répétées de ReFacto AF pendant 6 mois. Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés à 6 mois sur les valeurs basales étaient de 107%, 100% et 104% pour la récupération, l'$ASC_t$ et l'$ASC_\infty$, respectivement. Les intervalles de confiance à 90% correspondants des paramètres pharmacocinétiques ci-dessus à 6 mois sur les valeurs basales étaient dans la fourchette d'équivalence de 80% à 125%. Cela montre l'absence de changement au cours du temps des propriétés pharmacocinétiques de ReFacto AF.

Dans la même étude, au cours de laquelle le titre de ReFacto AF, celui d'un facteur VIII de pleine longueur (FLrFVIII) et l'activité Facteur VIII des échantillons plasmatiques de patients ont tous été déterminés en utilisant le dosage chronométrique en un temps dans un laboratoire central, ReFacto AF a montré qu'il était pharmacocinétiquement équivalent au FLrFVIII chez 30 patients préalablement traités (≥ 12 ans) en utilisant l'approche de bioéquivalence standard.

Chez les PUPs, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto ont été mesurés en utilisant la méthode de dosage chromogénique. Ces patients (n=59, âge médian 10 ± 8,3 mois) avaient une récupération moyenne à la semaine 0 de 1,5 ± 0,6 UI/dl par UI/kg (de 0,2 à 2,8 UI/dl par UI/kg), inférieure à celle obtenue chez des PTPs traités par ReFacto qui était à la semaine 0 de 2,4 ± 0,4 UI/dl par UI/kg (de 1,1 à 3,8 UI/dl par UI/kg). La récupération chez les PUPs était stable dans le temps (5 visites sur une période de 2 ans) et s'étageait de 1,5 à 1,8 UI/dl par UI/kg. La modélisation pharmacocinétique de population utilisant les données de 44 patients non préalablement traités a conduit à une estimation moyenne de la demi-vie de 8,0 ± 2.2 heures.

Dans une étude avec ReFacto AF menée chez 19 PUPs, la récupération au début de l'étude chez les 17 enfants âgés de 28 jours à < 2 ans était de 1,32 ± 0,65 UI/dl par UI/kg et chez les 2 enfants âgés de 2 à < 6 ans, était respectivement de 1,7 et 1,8 UI/dl par UI/kg. Sauf dans les cas où des inhibiteurs étaient détectés, la récupération moyenne était stable dans le temps (6 visites sur une période de 2 ans) et les valeurs individuelles allaient de 0 (en présence d'inhibiteurs) à 2,7 UI/dl par UI/kg.

Dans une étude menée chez 37 PTPs pédiatriques, les paramètres pharmacocinétiques de ReFacto AF observés après une dose de 50 UI/kg sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| Moyenne ± ET des paramètres pharmacocinétiques du FVIII après administration d'une dose unique de 50 UI/kg chez des PTPs pédiatriques | | |
|---|---|---|
| **Paramètre PK** | Nombre de sujets | Moyenne[a] ± ET |
| Récupération, UI/dl par UI/kg | | |
| Âge < 6 ans | 17 | 1,7 ± 0,4 |
| Âge de 6 à < 12 ans | 19 | 2,1 ± 0,8 |
| $C_{max}$, UI/ml[b] | 19 | 0,9 (45) |
| $ASC_{inf}$, UI·h/ml[b] | 14 | 9,9 (41) |
| $t_{½}$, h[b] | 14 | 9,1 ± 1,9 |
| CL, ml/h/kg[b] | 14 | 4,4 (30) |
| $V_{ss}$, ml/kg[b] | 14 | 56,4 (15) |

[a] Moyenne géométrique (CV % géométrique) pour toutes les valeurs, sauf pour la moyenne arithmétique ± ET en cas de récupération progressive et le $t_{½}$.
[b] Patients âgés de 6 à < 12 ans uniquement.
Abréviations : $C_{max}$ = concentration plasmatique observée maximale ; CV = coefficient de variation ;

$ASC_{inf}$ = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps zéro extrapolé à l'infini ; $t_{½}$ = demi-vie terminale ; CL = clairance ; $V_{ss}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Aucune étude sur le potentiel carcinogène ou la toxicité sur la reproduction n'a été menée.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Chlorure de calcium dihydraté
L-Histidine
Polysorbate 80
Chlorure de sodium

Solvant
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris d'autres solutions pour perfusion.

Utiliser exclusivement le kit de perfusion fourni car un échec du traitement peut apparaître suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain sur les surfaces internes de certains équipements de perfusion.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le produit peut être retiré du réfrigérateur et conservé pendant une période unique de 3 mois maximum à température ambiante (jusqu'à 25 °C). À la fin de cette période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté.

Après reconstitution

La stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Le produit ne contient pas de conservateur et le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution. D'autres conditions d'utilisation et de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le produit dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 UI, 500 UI, ou 1 000 UI de poudre dans un flacon de 10 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl) et d'un opercule amovible (aluminium) et 4 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon piston (butyl), un capuchon d'embout (butyl) et un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile, un nécessaire stérile de perfusion, des tampons d'alcool, un pansement et une compresse.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le flacon de poudre lyophilisée doit être reconstitué avec le solvant fourni [solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)] contenu dans la seringue préremplie en utilisant le dispositif de reconstitution avec adaptateur pour flacon stérile. Le flacon doit être agité doucement par rotation jusqu'à dissolution complète de la poudre. Voir rubrique 3 de la notice pour plus d'informations sur la reconstitution et l'administration.

Après reconstitution, la solution est aspirée dans la seringue.
Après reconstitution, la solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore. La solution doit être jetée si des particules visibles ou une coloration sont observées.

Le produit, une fois reconstitué, contient du polysorbate 80, qui est connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyl (PVC). Ceci devrait être pris en compte lors de la préparation et de l'administration du produit, y compris pendant le temps de conservation dans un récipient en PVC après la reconstitution. Il est important que les recommandations de la rubrique 6.3 soient suivies attentivement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

- Refacto 250 UI: **8013142H**
- Refacto 500 UI : **8013141H**
- Refacto 1000 UI: **8013143H**

## 9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation :
• Refacto 250 UI: 29 juin 2021
• Refacto 500 UI: 29 juin 2021
• Refacto 1000 UI: 27 juillet 2021

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20 octobre 2020

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## 13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION

Tableau A