B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

ReFacto AF 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ReFacto AF 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ReFacto AF 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ReFacto AF 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Moroctocog alfa (fattore VIII della coagulazione ricombinante umano)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ReFacto AF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ReFacto AF
3. Come usare ReFacto AF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ReFacto AF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ReFacto AF e a cosa serve

ReFacto AF contiene il principio attivo moroctocog alfa, fattore VIII della coagulazione umana. Il fattore VIII è necessario affinchè il sangue formi coaguli e per fermare le emorragie. In pazienti affetti da emofilia A (carenza congenita del fattore VIII) il fattore VIII è mancante o non funziona adeguatamente.

ReFacto AF è usato per il trattamento e la prevenzione di episodi emorragici (profilassi) negli adulti e nei bambini di tutte le età (inclusi i neonati) affetti da emofilia A.

2. Cosa deve sapere prima di usare ReFacto AF

Non usi ReFacto AF

- se è allergico al moroctocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine di criceto.

Se è insicuro riguardo ciò, si rivolga al medico.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare ReFacto AF

- se manifesta reazioni allergiche. Alcuni dei segni delle reazioni allergiche sono difficoltà a respirare, respiro corto, gonfiore, orticaria, prurito, oppressione al petto, respiro ansimante e pressione del sangue bassa. L'anafilassi è una reazione allergica grave che può causare difficoltà ad ingoiare e/o a respirare, rossore o gonfiore al volto e/o alle mani. Se si verifica uno qualsiasi di questi segni, interrompa immediatamente l'infusione e contatti un medico o si rivolga immediatamente al pronto soccorso. In caso di reazioni allergiche gravi, si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

- la formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Questi inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ReFacto AF non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

- qualora l'emorragia non cessi come previsto, contatti il medico o si rivolga immediatamente al pronto soccorso.

Altri medicinali e ReFacto AF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ReFacto AF non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

ReFacto AF contiene sodio

ReFacto AF contiene 1,23 mmol (o 29 mg) di sodio in ogni flaconcino di polvere ricostituita. Informi il medico se segue una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. Come usare ReFacto AF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento con ReFacto AF deve essere iniziato da un medico con esperienza nella cura dei pazienti affetti da emofilia A. Il medico deciderà la dose di ReFacto AF che lei riceverà. Questa dose e la durata dipenderanno dalle sue necessità individuali di terapia sostitutiva con il fattore VIII. ReFacto AF si somministra mediante iniezione in una vena, che dura diversi minuti. Le iniezioni di ReFacto AF possono essere effettuate dai pazienti stessi o da chi li assiste, purché siano stati istruiti adeguatamente.

Nel corso del trattamento, il medico può decidere di modificare la dose di ReFacto AF che deve assumere.
Consulti il medico prima di viaggiare. Deve portare con sé una quantità sufficiente di prodotto a base di fattore VIII per il trattamento previsto quando viaggia.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si raccomanda di annotare il nome sulla confezione esterna e il numero di lotto del prodotto, ogni volta che utilizza ReFacto AF. Può utilizzare una delle etichette rimovibili che trova sul flaconcino per tracciare il numero di lotto sul suo diario o per segnalare eventuali effetti indesiderati.

Ricostituzione e somministrazione

Le modalità riportate di seguito rappresentano delle linee guida per la ricostituzione e la somministrazione di ReFacto AF. I pazienti devono seguire le procedure specifiche di ricostituzione e somministrazione fornite dal loro medico.

Per la ricostituzione, utilizzi esclusivamente la siringa preriempita fornita nella scatola. Per la somministrazione, può utilizzare altre siringhe sterili monouso.

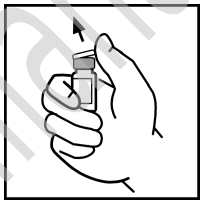
ReFacto AF si somministra per infusione endovenosa (ev) dopo ricostituzione della polvere per iniezione liofilizzata con la siringa di solvente fornita [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)]. ReFacto AF non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione.

Lavi sempre le mani prima di effettuare le seguenti procedure di ricostituzione e somministrazione. Durante la procedura di ricostituzione, deve utilizzare una tecnica asettica (ovvero operare in condizioni di pulizia e assenza di germi).

Ricostituzione

1. Lasci che il flaconcino di ReFacto AF liofilizzato e la siringa preriempita di solvente raggiungano la temperatura ambiente.

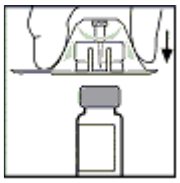
2. Rimuova il cappuccio di plastica dal flaconcino di ReFacto AF per scoprire la porzione centrale del tappo di gomma.



3. Strofini la parte superiore del flaconcino con il tampone imbevuto di alcool fornito, o utilizzi un altro disinfettante e lasci asciugare. Dopo averlo pulito, non tocchi il tappo di gomma con la mano e non gli consenta di toccare alcuna superficie.

4. Rimuova il coperchio dalla confezione di plastica trasparente dell'adattatore. Non rimuova l'adattatore dalla confezione.

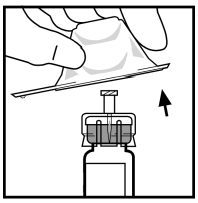
5. Ponga il flaconcino su una superficie piana. Tenendo la confezione dell'adattatore, posizioni l'adattatore sopra al flaconcino. Prema verso il basso in modo fermo sulla confezione fino a che l'adattatore non si incastri nella parte alta del flaconcino, e la punta dell'adattatore non penetri nel tappo del flaconcino.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

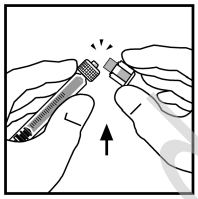
Agenzia Italiana del Farmaco

6. Rimuova la confezione dall'adattatore e la getti via.

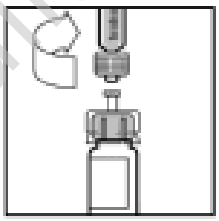


7. Attacchi lo stantuffo alla siringa di solvente inserendo lo stantuffo nell'apertura del sigillo della siringa e premendo e ruotando lo stantuffo con fermezza finché non si incastri in maniera sicura nel tappo.

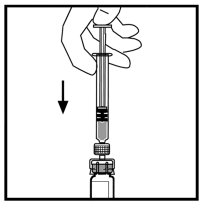
8. Rimuova il cappuccio di plastica di sicurezza dall'estremità della siringa di solvente rompendolo in corrispondenza della perforazione. Questo si ottiene piegando il cappuccio su e giù fino a che la perforazione non si rompe. Non toccare l'interno del cappuccio o l'estremità della siringa. Potrebbe essere necessario rimettere il cappuccio (se il ReFacto AF ricostituito non è somministrato subito), pertanto riporlo appoggiandolo sulla sua superficie superiore.



9. Ponga il flaconcino su una superficie piana. Colleghi la siringa di solvente all'adattatore del flaconcino inserendo l'estremità della siringa nell'apertura dell'adattatore premendo e ruotando con fermezza la siringa in senso orario fino a che la connessione non si blocca.



10. Prema lentamente sullo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino di ReFacto AF.

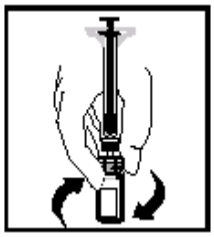


Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

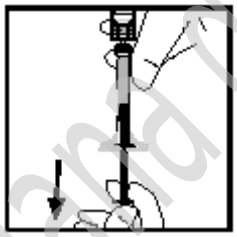
11. Tenendo la siringa attaccata all'adattatore, ruoti **delicatamente** il flaconcino finchè la polvere si sia dissolta.



12. La soluzione finale deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per individuare la presenza eventuale di particelle. La soluzione deve apparire da limpida a leggermente opalescente ed incolore.

    Nota: se usa più di un flaconcino di ReFacto AF per infusione, ogni flaconcino deve essere ricostituito come indicato nelle precedenti istruzioni. La siringa di solvente deve essere rimossa lasciando l'adattatore del flaconcino al suo posto, e può essere impiegata un'unica siringa luer lock grande per prelevare i contenuti ricostituiti di ciascun flaconcino.

13. Assicurandosi che lo stantuffo della siringa sia ancora completamente spinto in basso, capovolgere il flaconcino. Aspirare lentamente nella siringa tutta la soluzione attraverso l'adattatore del flaconcino.



14. Stacchi la siringa dall'adattatore del flaconcino tirandola e ruotandola delicatamente in senso anti-orario. Gettare il flaconcino con l'adattatore attaccato.

    Nota: se la soluzione non è utilizzata immediatamente, il cappuccio della siringa deve essere riposizionato con attenzione. Non tocchi l'estremità della siringa o l'interno del cappuccio.

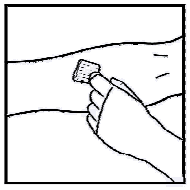
ReFacto AF deve essere utilizzato entro 3 ore dalla ricostituzione. La soluzione ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente prima della somministrazione.

Somministrazione (Infusione Endovenosa)

ReFacto AF deve essere somministrato utilizzando il set per infusione fornito in questo kit e la siringa pre-riempita di solvente fornita o una singola siringa sterile luer lock monouso in plastica.

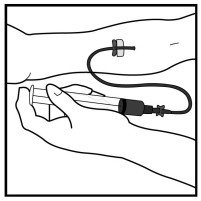
1 Collegare la siringa all'estremità luer del tubicino del set per infusione.

2 Applichi un bendaggio di compressione e prepari il sito di iniezione pulendo la pelle bene con un tampone imbevuto di alcool fornito nel kit.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3 Inserisca l'ago del tubicino del set di infusione in vena come indicato dal medico, e rimuova il bendaggio di compressione. Rimuova l'aria eventualmente presente nel tubicino del set di infusione aspirando nella siringa. Il prodotto ricostituito deve essere iniettato endovena nell'arco di diversi minuti. Il medico può cambiare la sua velocità di infusione raccomandata per rendere l'infusione più confortevole.



Provveda allo smaltimento della soluzione non utilizzata, dei flaconcini vuoti, delle siringhe e degli aghi utilizzati in un contenitore adatto alla raccolta di rifiuti sanitari poiché questi materiali possono provocare danni agli altri se non gettati via correttamente.

Se usa più ReFacto AF di quanto deve

Si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con ReFacto AF

Non interrompa il trattamento con ReFacto AF senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se dovessero verificarsi **gravi, improvvise reazioni allergiche** (anafilattiche) l'iniezione **deve essere interrotta immediatamente**. **Contatti il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi iniziali di reazioni allergiche:

- eruzione cutanea, orticaria, pomfi, prurito generalizzato
- gonfiore delle labbra e della lingua
- difficoltà a respirare, respiro affannoso, costrizione toracica
- generale senso di malessere
- capogiro e perdita di coscienza

Gravi sintomi, inclusi difficoltà a respirare e (sensazione di) svenimento, richiedono un pronto intervento d'emergenza. Gravi, improvvise reazioni allergiche (anafilattiche) non sono comuni (interessano fino ad 1 persona su 100).

Sviluppo di inibitori

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento), il rischio è di circa 1 paziente su 100. Se ciò accade i medicinali suoi o di suo figlio potrebbero smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 persona su 10)

- sviluppo di inibitori in pazienti che non siano mai stati trattati precedentemente con prodotti contenenti fattore VIII
- mal di testa
- tosse
- dolore alle articolazioni
- febbre

Effetti indesiderati comuni (interessano fino ad 1 persona su 10)

- sanguinamento
- sviluppo di inibitori in pazienti che siano stati trattati precedentemente con prodotti contenenti fattore VIII (in circa 1 persona su 100)
- capogiro
- riduzione dell'appetito, diarrea, vomito, dolore allo stomaco, nausea
- orticaria, eruzione cutanea, prurito
- dolore muscolare
- brividi, reazione al sito del catetere
- alcuni esami del sangue potrebbero mostrare un aumento degli anticorpi contro il fattore VIII

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino ad 1 persona su 100)

- reazione allergica grave
- intorpidimento, sonnolenza, alterazione del gusto
- dolore toracico, battito cardiaco accelerato, palpitazioni
- pressione del sangue bassa, dolore e rossore delle vene associati a un coagulo di sangue, vampate
- respiro corto
- sudorazione eccessiva
- debolezza, reazioni al sito d'iniezione incluso dolore
- lieve aumento degli enzimi cardiaci
- aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ReFacto AF

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Non congelare, al fine di evitare danni alla siringa pre-riempita di solvente.

Per sua comodità, il medicinale può essere rimosso da questo tipo di conservazione per un singolo periodo massimo di 3 mesi a temperatura ambiente (fino a 25°C). Al termine di questo periodo di conservazione a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere riposto nuovamente in frigorifero, ma deve essere utilizzato o gettato via. Prenda nota sulla confezione della data in cui ReFacto AF è rimosso dal frigorifero e posto a temperatura ambiente (fino a 25°C). Tenga il flaconcino nella confezione per proteggerlo dalla luce.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Usi la soluzione ricostituita entro 3 ore dalla ricostituzione.

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente e incolore. Non usi ReFacto AF se nota che è opaco o che contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ReFacto AF

- Il principio attivo è moroctocog alfa (fattore VIII della coagulazione, ricombinante). Ogni flaconcino di ReFacto AF contiene nominalmente 250, 500, 1000 o 2000 UI di moroctocog alfa.

- Gli altri componenti sono saccarosio, cloruro di calcio diidrato, L-istidina, polisorbato 80 e cloruro di sodio. È fornito anche un solvente [soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)] per la ricostituzione.

- Dopo la ricostituzione con il solvente fornito [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)], ogni flaconcino contiene rispettivamente 62,5, 125, 250 o 500 UI di moroctocog alfa (in base al dosaggio di moroctocog alfa, cioè 250, 500, 1000 o 2000 UI) per 1 ml della soluzione iniettabile ottenuta.

Descrizione dell'aspetto di ReFacto AF e contenuto della confezione

ReFacto AF è fornito come polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro ed è fornito un solvente in siringa preriempita.

Le confezioni contengono:

- un flaconcino di polvere contenente 250, 500, 1000 o 2000 UI di moroctocog alfa
- una siringa preriempita di solvente, 4 ml di soluzione per iniezione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per la ricostituzione, con uno stantuffo
- un adattatore per il flaconcino come dispositivo sterile per la ricostituzione
- un set sterile per l'infusione
- due tamponi imbevuti di alcool
- un cerotto
- una garza

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

Produttore

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s.r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E
Τηλ: +30 210 678 5800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

ReFacto AF 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
ReFacto AF 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
ReFacto AF 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
ReFacto AF 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
ReFacto AF 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Moroctocog alfa (fattore VIII della coagulazione ricombinante umano)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ReFacto AF e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ReFacto AF
3. Come usare ReFacto AF
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ReFacto AF
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ReFacto AF e a cosa serve

ReFacto AF contiene il principio attivo moroctocog alfa, fattore VIII della coagulazione umana. Il fattore VIII è necessario affinchè il sangue formi coaguli e per fermare le emorragie. In pazienti affetti da emofilia A (carenza congenita del fattore VIII) il fattore VIII è mancante o non funziona adeguatamente.

ReFacto AF è usato per il trattamento e la prevenzione di episodi emorragici (profilassi) negli adulti e nei bambini di tutte le età (inclusi i neonati) affetti da emofilia A.

2. Cosa deve sapere prima di usare ReFacto AF

Non usi ReFacto AF

- se è allergico al moroctocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine di criceto.

Se è insicuro riguardo ciò, si rivolga al medico.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare ReFacto AF

- se manifesta reazioni allergiche. Alcuni dei segni delle reazioni allergiche sono difficoltà a respirare, respiro corto, gonfiore, orticaria, prurito, oppressione al petto, respiro ansimante e pressione del sangue bassa. L'anafilassi è una reazione allergica grave che può causare difficoltà ad ingoiare e/o a respirare, rossore o gonfiore al volto e/o alle mani. Se si verifica uno qualsiasi di questi segni, interrompa immediatamente l'infusione e contatti un medico o si rivolga immediatamente al pronto soccorso. In caso di reazioni allergiche gravi, si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

- la formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Questi inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ReFacto AF non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

- qualora l'emorragia non cessi come previsto, contatti il medico o si rivolga immediatamente al pronto soccorso.

Altri medicinali e ReFacto AF

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ReFacto AF non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

ReFacto AF contiene sodio

ReFacto AF contiene 1,23 mmol (o 29 mg) di sodio in ogni siringa preriempita di polvere ricostituita. Informi il medico se segue una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. Come usare ReFacto AF

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento con ReFacto AF deve essere iniziato da un medico con esperienza nella cura dei pazienti affetti da emofilia A. Il medico deciderà la dose di ReFacto AF che lei riceverà. Questa dose e la durata dipenderanno dalle sue necessità individuali di terapia sostitutiva con il fattore VIII. ReFacto AF si somministra mediante iniezione in una vena, che dura diversi minuti. Le iniezioni di ReFacto AF possono essere effettuate dai pazienti stessi o da chi li assiste, purché siano stati istruiti adeguatamente.

Nel corso del trattamento, il medico può decidere di modificare la dose di ReFacto AF che deve assumere.
Consulti il medico prima di viaggiare. Deve portare con sé una quantità sufficiente di prodotto a base di fattore VIII per il trattamento previsto quando viaggia.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si raccomanda di annotare il nome sulla confezione esterna e il numero di lotto del prodotto, ogni volta che utilizza ReFacto AF. Può utilizzare una delle etichette rimovibili presenti sulla siringa preriempita per tracciare il numero di lotto sul suo diario o per segnalare eventuali effetti indesiderati.

Ricostituzione e somministrazione

Le modalità riportate di seguito rappresentano delle linee guida per la ricostituzione e la somministrazione di ReFacto AF fornito in una siringa preriempita. I pazienti devono seguire le procedure specifiche di ricostituzione e somministrazione fornite dal loro medico.

ReFacto AF si somministra per infusione endovenosa (ev) dopo ricostituzione. La siringa preriempita è costituita da 2 camere, una camera contiene la polvere liofilizzata di ReFacto AF e l'altra camera contiene il solvente [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)]. Di seguito nelle istruzioni il dispositivo sarà denominato siringa preriempita.

Per la ricostituzione, utilizzi esclusivamente la siringa preriempita fornita nella scatola. Per la somministrazione, può utilizzare altre siringhe sterili monouso.

ReFacto AF non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione.

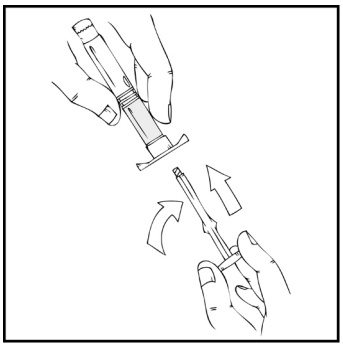
Nota: Se ha necessità di utilizzare più di una siringa preriempita di ReFacto AF per l'infusione, ogni siringa deve essere ricostituita conformemente alle specifiche indicazioni. Una ulteriore siringa luer lock da 10 ml o più grande (non inclusa in questo kit) può essere utilizzata per aspirare la soluzione ricostituita da ogni siringa (vedere **Ulteriori Istruzioni**).

Preparazione

1. Lavarsi sempre le mani prima di effettuare le seguenti procedure.
2. Durante la procedura di ricostituzione, deve utilizzare una tecnica asettica (ovvero operare in condizioni di pulizia e assenza di germi).
3. Tutti i componenti utilizzati durante la ricostituzione e somministrazione del prodotto devono essere utilizzati il più presto possibile dopo l'apertura dei loro contenitori sterili, per minimizzare l'esposizione indesiderata all'aria.

Ricostituzione

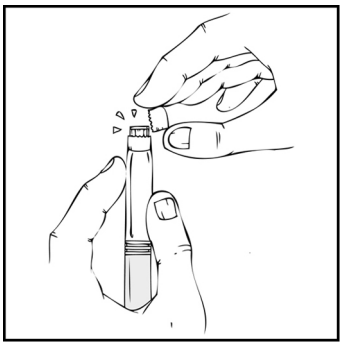
1. Lasci che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente.
2. Prelevi il contenuto del kit della siringa preriempita di ReFacto AF e lo ponga su una superficie pulita, assicurandosi di avere a disposizione tutto ciò di cui ha bisogno.
3. Afferri lo stantuffo come mostrato nella figura sottostante. Avviti lo stantuffo in modo deciso nell'apertura della siringa preriempita di ReFacto AF spingendo e ruotando in senso orario con fermezza finchè non sente resistenza (all'incirca 2 giri).



Durante l'intero processo di ricostituzione è importante tenere la siringa preriempita di ReFacto AF in posizione verticale (con la polvere bianca nella parte superiore, sopra la soluzione limpida), per prevenire una possibile fuoriuscita.

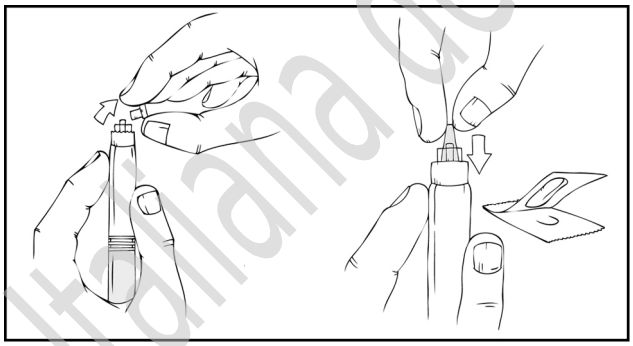
Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4. Tenendo la siringa preriempita in posizione verticale, rimuova il sigillo bianco anticontraffazione piegando il sigillo da destra a sinistra (o mediante un delicato movimento oscillatorio) per rompere la perforazione del cappuccio e mostrare il cappuccio di gomma grigio che ricopre la punta della siringa preriempita di ReFacto AF.



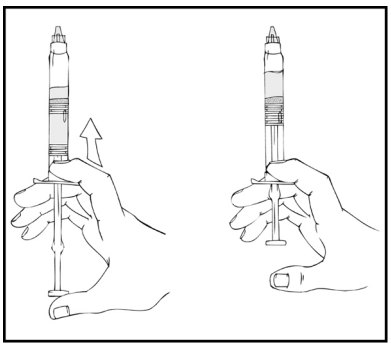
5. Rimuova il cappuccio sterile forato blu di protezione dal confezionamento.

Continuando a tenere la siringa preriempita di ReFacto AF in posizione verticale, rimuova il cappuccio di gomma grigio che ricopre la punta e lo sostituisca con il cappuccio forato blu di protezione. Il cappuccio forato ha dei fori minuscoli che consentono all'aria di fuoriuscire per prevenire l'aumento di pressione. Eviti di toccare la parte terminale aperta della siringa o il cappuccio forato blu di protezione.



6. **Delicatamente e lentamente** spinga lo stantuffo finchè i due pistoni all'interno della siringa preriempita si incontrino e tutto il solvente sia trasferito nella camera superiore contenente la polvere di ReFacto AF.

Nota: Per prevenire la fuoriuscita di liquido dall'estremità della siringa, non spinga lo stantuffo con troppa forza.

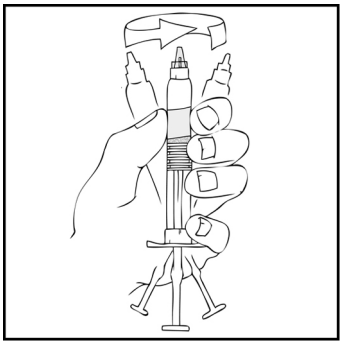


Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

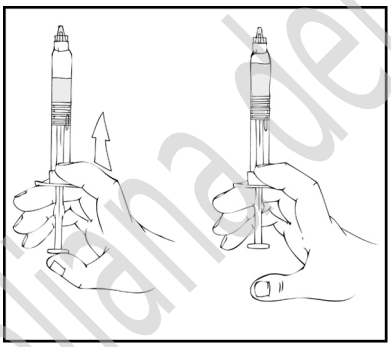
Agenzia Italiana del Farmaco

7. Con la siringa preriempita di ReFacto AF ancora in posizione verticale, **delicatamente** esegua più volte dei piccoli movimenti circolari, finchè la polvere si sia dissolta.



Controlli la soluzione finale per verificare l'eventuale presenza di particelle visibili o di una colorazione anomala. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente ed incolore. Getti via la siringa preriempita se nota la presenza di particelle visibili o di una colorazione anomala.

8. Continuando a tenere la siringa preriempita di ReFacto AF in posizione verticale, lentamente spinga lo stantuffo finchè la maggior parte dell'aria, ma non tutta, sia eliminata dalla camera (superiore).



ReFacto AF deve essere infuso entro 3 ore dalla ricostituzione o rimozione del cappuccio grigio che ricopre la punta della siringa preriempita.

Se non utilizzerà la soluzione di ReFacto AF immediatamente, deve conservare la siringa in posizione verticale, con il cappuccio forato blu di protezione sulla siringa preriempita finchè lei non sarà pronto per l'infusione. La soluzione ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente per 3 ore. Se non è utilizzata entro 3 ore deve essere gettata via.

Somministrazione (Infusione Endovenosa)

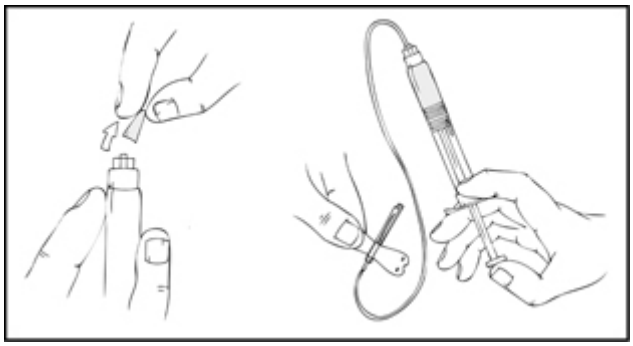
Il medico o l'infermiere deve insegnarle come effettuare l'infusione di ReFacto AF. Dopo aver imparato come effettuare l'autoinfusione potrà seguire le istruzioni contenute in questo Foglio Illustrativo.

ReFacto AF è somministrato mediante infusione endovenosa (EV) dopo ricostituzione della polvere con il solvente (cloruro di sodio 0,9%). Dopo la ricostituzione e prima della somministrazione, ReFacto AF deve essere ispezionato per verificare la presenza di particelle visibili o di una colorazione anomala.

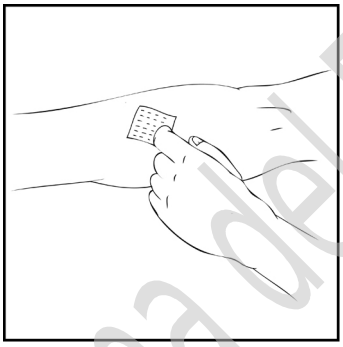
ReFacto AF deve essere somministrato utilizzando il kit per l'infusione incluso nel kit, salvo indicazioni diverse del medico o infermiere.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

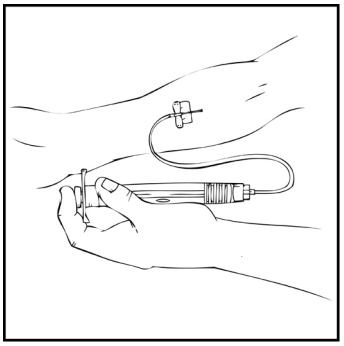
1. Rimuova il cappuccio forato blu di protezione e fissi saldamente il kit per l'infusione endovenosa fornito sulla siringa preriempita di ReFacto AF.



2. Applichi il laccio emostatico e prepari il sito di iniezione tamponando bene la pelle con la salvietta imbevuta di alcool fornita nel kit.



3. Rimuova il cappuccio di protezione dell'ago e inserisca l'ago butterfly all'estremità del raccordo del kit per l'infusione nella sua vena, secondo le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere. Rimuova il laccio emostatico. ReFacto AF ricostituito deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di diversi minuti. Il medico può modificare la velocità di infusione raccomandata per rendere l'infusione più confortevole. Parli della sua procedura di infusione per via endovenosa con il medico o l'infermiere. Non cerchi di effettuare l'autoinfusione senza essere stato appropriatamente istruito.



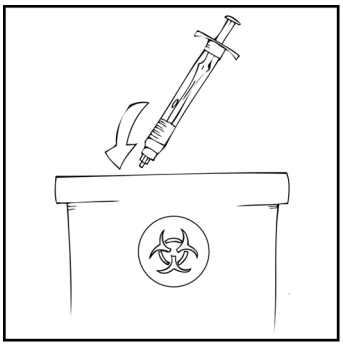
ReFacto AF ricostituito non deve essere somministrato nello stesso raccordo per l'infusione o nello stesso contenitore con altri medicinali.

4. Dopo aver infuso ReFacto AF, rimuova il kit per l'infusione e lo getti via. La quantità di prodotto che rimane nel kit per l'infusione non ha nessun impatto sul suo trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nota: Getti via tutta la soluzione inutilizzata, la siringa preriempita vuota e tutti gli altri componenti del kit utilizzati in un apposito contenitore per lo smaltimento di materiale biologico, in quanto tale materiale potrebbe ferire altre persone se non gettato via in maniera corretta.



Si raccomanda di annotare il numero di lotto indicato sull'etichetta della siringa preriempita di ReFacto AF ad ogni somministrazione di ReFacto AF. Può utilizzare l'etichetta adesiva contenuta sulla siringa preriempita di ReFacto AF per registrare il numero di lotto.

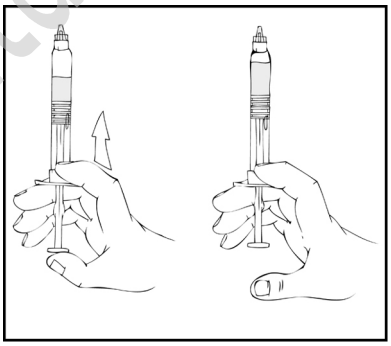
Ulteriori Istruzioni:

Trasferimento di ReFacto AF Ricostituito in Siringhe Preriempite Multiple ad una Siringa Luer Lock da 10 ml o più grande (le siringhe luer lock da 10 ml o più grandi non sono fornite)

Le istruzioni di seguito le consentiranno di avere a disposizione in un'unica siringa luer lock da 10 ml o più grande, il contenuto di siringhe preriempite multiple di ReFacto AF.

1. Ricostituisca tutte le siringhe preriempite di ReFacto AF conformemente alle istruzioni riportate sopra per la ricostituzione del prodotto (vedere Ricostituzione e Somministrazione).

   Tenendo la siringa preriempita di ReFacto AF in posizione verticale, lentamente spinga lo stantuffo finchè la maggior parte dell'aria, ma non tutta, sia eliminata dalla camera che contiene il prodotto.

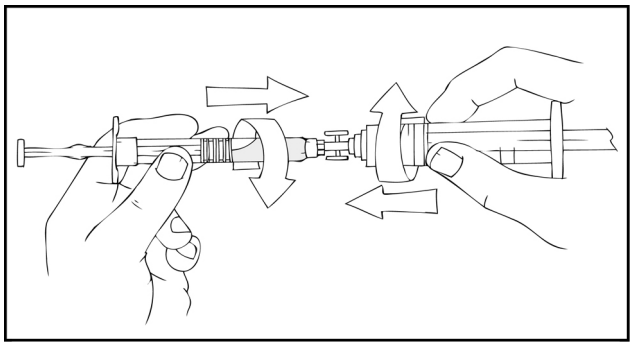


2. Rimuova il raccordo della siringa luer-luer dalla confezione (i connettori per siringa luer-luer non sono forniti).

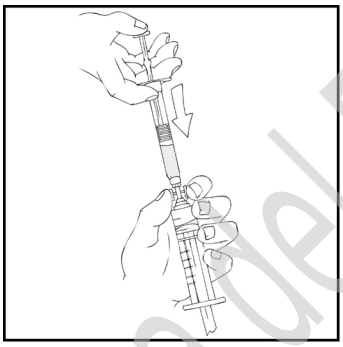
Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

3. Colleghi una siringa luer lock sterile da 10 ml o più grande ad una apertura del raccordo della siringa e la siringa preriempita di ReFacto AF all'altra apertura nella parte opposta.



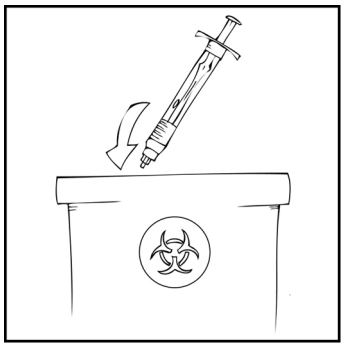
4. Con la siringa preriempita di ReFacto AF in alto, spinga lentamente lo stantuffo fino a svuotare completamente il contenuto all'interno della siringa luer lock da 10 ml o più grande.



5. Rimuova la siringa preriempita vuota di ReFacto AF e ripeta le procedure 3 e 4 suindicate per qualsiasi altra siringa ricostituita.

6. Rimuova il raccordo della siringa luer-luer dalla siringa luer lock da 10 ml o più grande e colleghi il kit per l'infusione, come descritto sopra nelle indicazioni per la somministrazione della siringa preriempita [vedere Somministrazione (Infusione Endovenosa)].

Nota: Getti via tutta la soluzione inutilizzata, la siringa preriempita vuota e tutti gli altri componenti del kit utilizzati in un apposito contenitore per lo smaltimento di materiale biologico, in quanto tale materiale potrebbe ferire altre persone se non gettato via in maniera corretta.



Se usa più ReFacto AF di quanto deve

Si rivolga al medico o al farmacista.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se interrompe il trattamento con ReFacto AF

Non interrompa il trattamento con ReFacto AF senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se dovessero verificarsi **gravi, improvvise reazioni allergiche** (anafilattiche) l'iniezione **deve essere interrotta immediatamente**. **Contatti il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi iniziali di reazioni allergiche:

- eruzione cutanea, orticaria, pomfi, prurito generalizzato
- gonfiore delle labbra e della lingua
- difficoltà a respirare, respiro affannoso, costrizione toracica
- generale senso di malessere
- capogiro e perdita di coscienza

Gravi sintomi, inclusi difficoltà a respirare e (sensazione di) svenimento, richiedono un pronto intervento d'emergenza. Gravi, improvvise reazioni allergiche (anafilattiche) non sono comuni (interessano fino ad 1 persona su 100).

Sviluppo di inibitori

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è di circa 1 paziente su 100. Se ciò accade i medicinali suoi o di suo figlio potrebbero smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 persona su 10)

- sviluppo di inibitori in pazienti che non siano mai stati trattati precedentemente con prodotti contenenti fattore VIII
- mal di testa
- tosse
- dolore alle articolazioni
- febbre

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 persona su 10)

- sanguinamento
- sviluppo di inibitori in pazienti che siano stati trattati precedentemente con prodotti contenenti fattore VIII (in circa 1 persona su 100)
- capogiro
- riduzione dell'appetito, diarrea, vomito, dolore allo stomaco, nausea
- orticaria, eruzione cutanea, prurito
- dolore muscolare
- brividi, reazione al sito del catetere
- alcuni esami del sangue potrebbero mostrare un aumento degli anticorpi contro il fattore VIII

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 persona su 100)

- reazione allergica grave
- intorpidimento, sonnolenza, alterazione del gusto
- dolore toracico, battito cardiaco accelerato, palpitazioni
- pressione del sangue bassa, dolore e rossore delle vene associati a un coagulo di sangue, vampate
- respiro corto
- sudorazione eccessiva
- debolezza, reazioni al sito d'iniezione incluso dolore
- lieve aumento degli enzimi cardiaci
- aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ReFacto AF

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Non congelare, al fine di evitare danni alla siringa pre-riempita.

Per sua comodità, il medicinale può essere rimosso da questo tipo di conservazione per un singolo periodo massimo di 3 mesi a temperatura ambiente (fino a 25°C). Al termine di questo periodo di conservazione a temperatura ambiente, il medicinale non deve essere riposto nuovamente in frigorifero, ma deve essere utilizzato o gettato via. Annoti sulla confezione la data in cui la siringa preriempita ReFacto AF è rimossa dal frigorifero e posta a temperatura ambiente (fino a 25°C).

Tenere la siringa preriempita nella confezione per proteggerla dalla luce.

Utilizzare la soluzione ricostituita entro 3 ore dalla ricostituzione o rimozione del cappuccio grigio che ricopre la punta.

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente e incolore. Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è opaca o contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ReFacto AF

- Il principio attivo è moroctocog alfa (fattore VIII della coagulazione, ricombinante). Ogni siringa preriempita di ReFacto AF contiene nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI di moroctocog alfa.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Un solvente [soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)] è incluso nella confezione di ReFacto AF in siringa preriempita per ricostituire il moroctocog alfa.

- Gli altri componenti sono saccarosio, cloruro di calcio diidrato, L-istidina, polisorbato 80 e cloruro di sodio.

- Dopo la ricostituzione con il solvente fornito [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)], la soluzione iniettabile preparata contiene rispettivamente 62,5, 125, 250, 500 o 750 UI di moroctocog alfa per ml (in base al dosaggio di moroctocog alfa, cioè 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI).

Descrizione dell'aspetto di ReFacto AF e contenuto della confezione

ReFacto AF è fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita che contiene la polvere di ReFacto AF nella camera superiore e il solvente [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)] nella camera inferiore.

Le confezioni contengono:

- una siringa preriempita contenente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI di moroctocog alfa polvere e 4 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) come solvente per la ricostituzione
- uno stantuffo
- un cappuccio sterile forato blu di protezione
- un kit sterile per l'infusione
- due tamponi imbevuti di alcool
- un cerotto
- una garza

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

Produttore

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s.r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E
Τηλ: +30 210 678 5800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conclusioni scientifiche

Attualmente il trattamento dell'emofilia congenita si basa su terapia profilattica o terapia sostitutiva con fattore VIII della coagulazione (FVIII) su richiesta. La terapia sostitutiva con fattore VIII può essere categorizzata, in generale, in due grandi classi di prodotti: fattore VIII derivato dal plasma (pdFVIII) e ricombinante (rFVIII). Nell'Unione europea, è autorizzato l'uso di una vasta gamma di singoli prodotti a base di pdFVIII e rFVIII.

Una complicazione maggiore della terapia a base di FVIII consiste nella comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) che neutralizzano l'attività del FVIII, causando una perdita del controllo dell'emorragia. Il trattamento di pazienti che hanno sviluppato tali inibitori richiede un'attenta gestione individuale poiché possono rivelarsi resistenti alla terapia.

Un trattamento con entrambi pdFVIII e rFVIII può portare allo sviluppo di inibitori (testati con il metodo Nijmegen del saggio Bethesda e definiti come ≥0,6 unità Bethesda (BU) per un inibitore "a basso titolo" e >5 BU per un inibitore "ad alto titolo").

La comparsa di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A, cui sono stati somministrati prodotti a base di FVIII, si verifica principalmente in pazienti non trattati in precedenza (previously-untreated patients, PUP) o in pazienti minimamente trattati (minimally treated patients, MTP) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento. Gli inibitori hanno meno probabilità di manifestarsi nei pazienti precedentemente trattati (previously-treated patients, PTP).

I fattori di rischio noti per lo sviluppo di inibitori possono essere raggruppati in fattori correlati al trattamento e fattori correlati al paziente.

- I fattori di rischio correlati al paziente comprendono: tipo di mutazione del gene F8, gravità dell'emofilia, etnia, anamnesi familiare per lo sviluppo di inibitori e possibile formazione di HLA-DR (antigene leucocitario umano - correlato ad antigene D).
- I fattori di rischio correlati al trattamento comprendono: intensità dell'esposizione, numero di giorni di esposizione, trattamento su richiesta che rappresenta un rischio maggiore rispetto alla profilassi, in particolare nell'ambito di segnali premonitori quali trauma o intervento chirurgico, e la giovane età al primo trattamento, che rappresenta un rischio più elevato.

Se vi siano notevoli differenze nel rischio di sviluppo di inibitori tra i diversi tipi di prodotti sostitutivi del FVIII rimane un'area di incertezza. Da un punto vista biologico, sono plausibili le differenze tra prodotti all'interno di ciascuna classe di FVIII e, di conseguenza, i rischi differenziati tra i singoli prodotti. La classe pdFVIII consiste di prodotti con o senza fattore di von Willebrand (FvW) e quelli che ce l'hanno ne contengono vari livelli. Alcuni studi sperimentali hanno suggerito un ruolo per il FvW che consiste nel proteggere gli epitopi del FVIII dal riconoscimento da parte delle cellule presentanti l'antigene, riducendo così l'immunogenicità, sebbene questo rimanga teorico. Il FvW non è presente nel rFVIII, ma vi è una notevole eterogeneità all'interno della classe rFVIII dovuta, per esempio, ai vari processi di produzione utilizzati, da cui l'ampia gamma di prodotti provenienti da svariati produttori nell'arco degli ultimi 20 anni. Questi vari processi produttivi (incluse le linee cellulari differenti utilizzate per progettare i prodotti a base di rFVIII) possono in teoria comportare un'immunogenicità differenziata.

Nel maggio 2016 fu pubblicata sulla rivista "New England Journal of Medicine" una sperimentazione controllata randomizzata in aperto che si era proposta di trattare l'incidenza degli inibitori tra le due classi (i prodotti a base di pdFVIII rispetto a quelli a base di rFVIII)[1]. Questa sperimentazione, nota come lo studio SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), fu condotta per valutare il rischio relativo degli inibitori in pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII. È emerso

[1] F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta dell'87 % di tutti gli inibitori rispetto a quelli trattati con prodotti a base di pdFVIII (che contenevano FvW) (rapporto di rischio, 1,87, 95 % IC, da 1,17 a 2,96).

Il 6 luglio 2016, il Paul-Ehrlich-Institut, Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare il potenziale impatto dei risultati dello studio SIPPET sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti in questione a base di FVIII e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle stesse e sull'attuazione di eventuali attività di minimizzazione del rischio. Il deferimento riguarda il rischio di sviluppo di inibitori nei PUP.

A seguito della recente pubblicazione dello studio SIPPET, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a verificare il potenziale impatto dei risultati di questo studio e altri dati relativi alla sicurezza in merito allo sviluppo di inibitori nei PUP in riferimento all'autorizzazione all'immissione in commercio del loro prodotto a base di FVIII, tenendo conto anche delle attività di minimizzazione del rischio.

Inoltre, gli autori principali dello studio SIPPET sono stati invitati a rispondere a una serie di domande riguardanti le metodologie e i risultati dello studio e a presentare le loro conclusioni alla riunione plenaria del PRAC del febbraio 2017. Le informazioni fornite dagli autori principali dello studio SIPPET nel corso del deferimento sono state anche prese in considerazione dal PRAC nella formulazione della conclusione.

Discussione clinica

Studi osservazionali pubblicati

Le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fatto riferimento a una serie di studi osservazionali pubblicati (tra cui il CANAL, il RODIN, il FranceCoag, l'UKHCDO) che hanno cercato di esaminare eventuali rischi differenziati di sviluppo di inibitori tra le classi di pdFVIII e rFVIII, nonché tra i prodotti all'interno della classe di rFVIII.

Questi studi hanno prodotto risultati diversi e risentono dei limiti propri degli studi osservazionali, in particolare della possibile distorsione da selezione. Il rischio di sviluppo di inibitori è multifattoriale (oltre a qualsiasi presunto rischio specifico al prodotto) e tali studi non sono sempre stati in grado di raccogliere informazioni su covariate pertinenti e, di conseguenza, di adeguare le analisi; i restanti fattori di confondimento sono inevitabilmente un'incertezza considerevole. Inoltre, nel tempo vi sono stati cambiamenti nel processo di produzione dei singoli prodotti e cambiamenti nei regimi terapeutici tra i centri, pertanto non sono sempre possibili confronti "omogenei" tra i prodotti. Questi fattori rendono difficile il controllo di tali studi e l'interpretazione dei risultati.

Lo studio CANAL[2] non ha riscontrato alcuna prova di una differenza di classe, inclusi i prodotti a base di pdFVIII contenenti quantità notevoli di fattore di von Willebrand; per gli inibitori "clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,7 (95 % IC 0,4-1,1) e per gli inibitori ad alto titolo (≥5 BU) è stato di 0,8 (95 % IC 0,4-1,3).

Anche lo studio RODIN/Pednet[3] non ha trovato alcuna prova di una differenza di classe nel rischio di inibitori tra tutti i pdFVIII rispetto a tutti i rFVIII; per gli inibitori "clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,96 (95 % IC 0,62-1,49) e per gli inibitori ad alto titolo (≥5 BU/ml) è

[2] http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf

[3] Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stato di 0,95 (95 % IC 0,56-1,61). Tuttavia, lo studio ha dimostrato un rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per octocog alfa a base di rFVIII di 2ª generazione (Kogenate FS/Helixate NexGen) rispetto a octocog alfa a base di rFVIII di 3ª generazione (determinato esclusivamente dai dati per Advate).

Simile al RODIN/Pednet, lo studio UKHCDO ha dimostrato un significativo rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII di 2ª generazione) rispetto a Advate (rFVIII di 3ª generazione). Ciò nonostante questo è diventato non significativo quando i pazienti britannici (altresì inclusi nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi. È stato inoltre dimostrato un rischio maggiore con Refacto AF (un altro rFVIII di 3ª generazione) rispetto a Advate, ma solo in riferimento allo sviluppo di tutti gli inibitori. Come lo studio UKHCDO, il FranceCoag non ha riscontrato un maggior rischio statisticamente significativo per uno qualsiasi dei prodotti a base di rFVIII rispetto a Advate quando i pazienti francesi (inclusi anche nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi.

È stato constatato che, prima dell'attuale deferimento, il PRAC aveva già esaminato le implicazioni degli studi RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag per le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE dei prodotti a base di FVIII. Nel 2013, il PRAC era giunto alla conclusione che i risultati dello studio RODIN/Pednet non fossero abbastanza esaurienti da consentire di trarre conclusioni sul fatto che Kogenate FS/Helixate NexGen fosse associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti. Nel 2016, il PRAC ha esaminato i risultati di una meta-analisi di tutti e tre gli studi (RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) ed è giunto nuovamente alla conclusione che gli elementi attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen sia associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante nei PUP.

Studi sponsorizzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'analisi dello sviluppo degli inibitori a basso e ad alto titolo nei PUP affetti da emofilia A (FVIII < 1 %) grave derivante da tutte le sperimentazioni cliniche e studi osservazionali condotti con i loro prodotti, insieme a una discussione critica sui limiti di questi studi.

I dati provenivano da un'ampia serie di studi eterogenei su tutti i prodotti e nel corso degli anni. Molti di questi studi sono stati di minore portata e non specificatamente concepiti per valutare il rischio di inibitori nei PUP affetti da emofilia A grave. Gli studi sono stati per la maggior parte a braccio singolo e non forniscono dati per svolgere un'analisi comparativa (né tra pdFVIII e rFVIII come raffronto di classe né all'interno della classe rFVIII). Tuttavia, le stime generali delle percentuali di inibitori tratte da tali studi in riferimento ai singoli prodotti sono ampiamente in linea con i risultati tratti da importanti studi osservazionali.

Tra gli studi più importanti e più rilevanti sui prodotti a base di pdFVIII, le percentuali di inibitori osservate (spesso senza indicazione se ad alto o a basso titolo) oscillavano tra il 3,5 % e il 33 %, con gran parte intorno al 10-25 %. Comunque, in molti casi sono state fornite poche informazioni sulle metodologie, sulle popolazioni di pazienti e sulla natura degli inibitori al fine di valutare le informazioni nel contesto di dati pubblicati più di recente. Per la maggior parte dei prodotti a base di rFVIII, sono disponibili dati più aggiornati e più rilevanti tratti da sperimentazioni cliniche condotte sui PUP. Le percentuali di inibitori in questi studi oscillano tra il 15 % e il 38 % per tutti gli inibitori e tra il 9 % e il 22,6 % per gli inibitori ad alto titolo, ovvero rientrano nell'intervallo "molto comuni".

Il PRAC ha anche preso in esame i risultati provvisori presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da studi in corso di CSL (CRD019_5001) e Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Inoltre, il PRAC ha esaminato le sperimentazioni cliniche e la letteratura scientifica in merito agli inibitori *de novo* nei PTP. L'analisi ha dimostrato che la frequenza dello sviluppo di inibitori è molto

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

più bassa nei PTP rispetto ai PUP. I dati disponibili hanno mostrato che in molti studi tra cui il registro EUHASS (Iorio A, 2017[4]; Fischer K, 2015[5]) la frequenza potrebbe essere classificata come "non comune".

Lo studio SIPPET

Lo studio SIPPET è stato una sperimentazione in aperto, randomizzata, multicentrica e multinazionale che ha analizzato l'incidenza degli alloanticorpi neutralizzanti nei pazienti affetti da grave emofilia A congenita (concentrazione plasmatica del FVIII <1 %) con l'uso di concentrati a base di pdFVIII o di rFVIII. Sono stati inclusi pazienti idonei (< 6 anni, di sesso maschile, con emofilia A grave, nessun trattamento precedente con qualsiasi concentrato a base di FVIII o solo un minimo trattamento con componenti ematici) provenienti da 42 centri. Gli esiti primari e secondari rilevati nello studio sono stati rispettivamente l'incidenza di tutti gli inibitori (≥0,4 BU/ml) e l'incidenza degli inibitori ad alto titolo (≥5 BU/ml).

Gli inibitori si sono sviluppati in 76 pazienti, 50 dei quali mostravano inibitori ad alto titolo (≥5 BU). Gli inibitori si sono sviluppati in 29 pazienti dei 125 trattati con pdFVIII (20 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo) e in 47 pazienti dei 126 trattati con rFVIII (30 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo). L'incidenza cumulativa di tutti gli inibitori è stata del 26,8 % (intervallo di confidenza [IC] al 95 %, da 18,4 a 35,2) con pdFVIII e del 44,5 % (95 % IC, da 34,7 a 54,3) con rFVIII; l'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo è stata rispettivamente del 18,6 % (95% IC, da 11,2 a 26,0) e del 28,4 % (95 % IC, da 19,6 a 37,2). Nei modelli di regressione di Cox per l'endpoint primario di tutti gli inibitori, rFVIII è stato associato a un'incidenza più alta dell'87 % rispetto a pdFVIII (rapporto di rischio, 1,87; 95 % IC, da 1,17 a 2,96). Quest'associazione è stata sistematicamente osservata in analisi a più variabili. Per quanto riguarda gli inibitori ad alto titolo, il rapporto di rischio è stato di 1,69 (95 % IC, da 0,96 a 2,98).

Riunione ad hoc del gruppo di esperti

Il PRAC ha esaminato i pareri espressi dagli esperti durante una riunione ad hoc. Il gruppo di esperti ha ritenuto che le fonti di dati pertinenti disponibili sono state esaminate. Il gruppo di esperti ha suggerito che sono necessari ulteriori dati per stabilire se vi siano differenze clinicamente rilevanti nella frequenza dello sviluppo di inibitori tra i diversi prodotti a base di fattore VIII e che, in linea di massima, tali dati devono essere raccolti separatamente per i singoli prodotti, dato che sarebbe difficile generalizzare il livello di immunogenicità in tutte le classi di prodotti (ovvero ricombinanti rispetto a derivati dal plasma).

Gli esperti hanno inoltre convenuto che nel complesso il livello di immunogenicità dei diversi prodotti è stato sufficientemente descritto mediante le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto proposte dal PRAC che hanno evidenziato la rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori (nella fattispecie inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo), nonché la frequenza "molto comune" nei PUP e "non comune" nei PTP. Gli esperti hanno anche suggerito studi che potrebbero ulteriormente caratterizzare le proprietà immunogeniche dei medicinali a base di fattore VIII (per es., studi osservazionali meccanicistici).

[4] Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. Haemophilia. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

[5] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Discussione

Il PRAC ha ritenuto che, in qualità di sperimentazione prospettica randomizzata, lo studio SIPPET ha evitato molte delle limitazioni progettuali degli studi osservazionali e basati su registri effettuati finora al fine di valutare il rischio dello sviluppo di inibitori nei PUP. Comunque il PRAC è del parere che vi siano incertezze riguardo ai risultati dello studio SIPPET che precludono la conclusione dell'esistenza di un rischio più elevato di sviluppo di inibitori nei PUP trattati con prodotti a base di rFVIII rispetto ai prodotti a base di pdFVIII studiati in questa sperimentazione clinica, come illustrato di seguito.

- L'analisi SIPPET non consente di giungere a conclusioni specifiche per il prodotto poiché essa si riferisce solo a un numero limitato di determinati prodotti a base di FVIII. Lo studio non è stato concepito e strutturato per generare dati specifici per il prodotto sufficienti e, conseguentemente, per trarre conclusioni in merito al rischio di sviluppo di inibitori per i singoli prodotti. Nello specifico, solo a 13 pazienti (10 % del braccio del FVIII) è stato somministrato un prodotto a base di rFVIII di terza generazione. Tuttavia, nonostante l'insufficienza di prove evidenti a sostegno dei rischi differenziati tra i prodotti a base di rFVIII, non si possono escludere tali rischi differenziati, data l'eterogeneità della classe di prodotti con differenze nella composizione e nelle formulazioni. Dunque, sussiste un elevato grado di incertezza sull'estrapolazione dei risultati del SIPPET a tutta la classe rFVIII, in particolare per i prodotti a base di rFVIII autorizzati più di recente che non sono stati inclusi nella sperimentazione SIPPET.
- Lo studio SIPPET presenta dei limiti metodologici, con una particolare incertezza riguardo al fatto che il processo di randomizzazione (dimensione dei blocchi di 2) possa aver introdotto nello studio una distorsione da selezione.
- Vi sono stati inoltre degli scostamenti rispetto al protocollo finale e al programma di analisi statistica. I dubbi statistici includono il fatto che non sia stata pubblicata alcuna analisi primaria predefinita e il fatto che lo studio sia stato interrotto prima a seguito della pubblicazione dello studio RODIN in cui si affermava che Kogenate FS potesse essere associato a un rischio maggiore di formazione di inibitori. Sebbene non potesse essere evitata, la fine anticipata di una sperimentazione in aperto solleva l'eventualità di distorsione da parte dello sperimentatore e un aumento della probabilità di rilevazione di un effetto non presente.
- I regimi terapeutici nell'UE sono diversi da quelli all'interno dello studio SIPPET. Pertanto, la rilevanza per la pratica clinica nell'UE (e di conseguenza per i prodotti soggetti a questa procedura) è discutibile. È incerto se i risultati del SIPPET possano essere estrapolati al rischio di inibitori nei PUP nell'attuale pratica clinica dell'UE poiché, in studi precedenti, la modalità e l'intensità del trattamento sono stati indicati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori. Altrettanto significativo, i riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'UE non includono la profilassi modificata (come definito nello studio SIPPET) come una posologia autorizzata, e l'impatto del palese squilibrio nelle altre combinazioni non precisate della modalità di trattamento non è chiaro nei risultati del SIPPET. Dunque, rimane incerto se lo stesso rischio differenziato di sviluppo di inibitori osservato nello studio SIPPET sia evidente in popolazioni di pazienti trattate con cure normali in altri paesi in cui la modalità di trattamento (ovvero la profilassi primaria) è diversa da quella nello studio. Gli ulteriori elementi di precisazione forniti dagli autori del SIPPET non chiariscono completamente questa incertezza.

Considerati i sopra citati risultati dello studio SIPPET, considerata la letteratura pubblicata e considerate tutte le informazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i pareri degli esperti espressi alla riunione ad hoc degli esperti, il PRAC è giunto alla conclusione che:

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- lo sviluppo di inibitori è un rischio individuato con entrambi i prodotti sia a base di pdFVIII sia a base di rFVIII. Sebbene gli studi clinici abbiano individuato un numero limitato di casi di sviluppo di inibitori per alcuni prodotti singoli, tendono a essere studi ridotti con limiti metodologici o studi non strutturati in maniera adeguata per valutare questo tipo di rischio.
- I prodotti a base di FVIII sono eterogenei e non si può escludere la possibilità di percentuali diverse di sviluppo di inibitori tra i singoli prodotti.
- Studi singoli hanno individuato un diverso sviluppo di inibitori nei vari prodotti, ma il confronto diretto dei risultati dello studio è discutibile a causa della diversità delle metodologie di studio e delle popolazioni di pazienti nel corso del tempo.
- Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi.
- Infine, il PRAC ha osservato che attualmente la maggior parte degli studi che valutano un rischio differenziato di sviluppo di inibitori tra le classi di prodotti a base di FVIII risente di una serie di potenziali limitazioni metodologiche e, sulla base dei dati disponibili esaminati, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nel rischio relativo tra le classi di prodotti a base di FVIII. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha raccomandato i seguenti aggiornamenti dei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché dei paragrafi 2 e 4 del foglio illustrativo per i prodotti a base di FVIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) come segue:

- il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII (in particolare, un'avvertenza sulle conseguenze cliniche di inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo).
- Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Dato che le prove dimostrano che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportano un rischio di sviluppo di inibitori, tali affermazioni devono essere soppresse. I dati disponibili supportano una frequenza di sviluppo di inibitori del FVIII entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, pertanto il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto. Per i prodotti il cui paragrafo 4.2 contiene la seguente affermazione in riferimento ai PUP: *"<Pazienti non trattati in precedenza. La sicurezza e l'efficacia di {Nome (di fantasia)} in pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili. >*)", la frequenza sopra esposta per i PUP non deve essere applicata. In merito al paragrafo 5.1, qualsiasi riferimento a studi sullo sviluppo di inibitori nei PUP e nei PTP deve essere eliminato a meno che gli studi siano stati condotti nel rispetto di un piano di indagine pediatrica o che gli studi forniscano prove evidenti di una frequenza di inibitori nei PUP inferiore a *"molto comune"* o

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

per i PTP diversa da *"non comune"* (come stabilito negli allegati della relazione di valutazione del PRAC).

A seguito della valutazione della totalità delle risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per susoctocog alfa (Obizur), il PRAC è del parere che l'esito di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 non si applichi a questo prodotto vista l'indicazione di Obizur (emofilia A acquisita dovuta ad anticorpi inibitori nei confronti del FVIII endogeno) e la popolazione bersaglio diversa.

Rapporto rischi/benefici

In base alle prove attualmente disponibili provenienti dallo studio SIPPET, nonché ai dati tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti della riunione ad hoc degli esperti, il PRAC ha convenuto che i dati attualmente disponibili non forniscono prove chiare e coerenti di eventuali differenze significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra i prodotti a base di rFVIII e pdFVIII. Non è possibile trarre conclusioni su un eventuale ruolo del FvW nella protezione contro lo sviluppo di inibitori.

Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP.

Singoli studi hanno individuato un ampio spettro di frequenza di inibitori tra i vari prodotti nei PUP e lo studio SIPPET non è stato concepito per fare distinzioni tra i singoli prodotti di ciascuna classe. Per via di metodi di studio molto diversi e delle diverse popolazioni di pazienti che sono state esaminate nel tempo, e di risultati inconsistenti nei vari studi, il PRAC ha constatato che la totalità delle prove non supporta una conclusione secondo cui i medicinali a base di fattore VIII ricombinante, come classe, rappresentino un rischio maggiore di sviluppo di inibitori rispetto alla classe derivata dal plasma.

Inoltre, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragie nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del PRAC di maggio 2017, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio LFB Biomedicaments ha espresso il proprio disaccordo nei confronti dell'iniziale raccomandazione del PRAC.

Date le motivazioni dettagliate fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Discussione del PRAC sui motivi del riesame

Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi. I risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

Nel complesso, il PRAC conferma le proprie conclusioni secondo cui le informazioni standardizzate sulla frequenza in riferimento ai prodotti a base di FVIII nei PUP e nei PTP devono essere comprese nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, a meno che non venga dimostrato un altro intervallo di frequenza per uno specifico medicinale tramite studi clinici esaurienti i cui risultati verrebbero riassunti nel paragrafo 5.1.

Consultazione di esperti

Il PRAC ha consultato un gruppo di esperti invitati ad un'apposita riunione su alcuni degli aspetti che rientravano nelle motivazioni dettagliate presentate da LFB Biomedicaments.

Nel complesso, il gruppo di esperti ha supportato le conclusioni iniziali del PRAC e ha convenuto che le informazioni sul prodotto proposte forniscono un adeguato livello di informazioni per provvedere correttamente alla comunicazione relativa al rischio di sviluppo di inibitori a medici e pazienti. Non è stata raccomandata alcuna ulteriore comunicazione riguardante i fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori oltre alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) né attività di minimizzazione del rischio aggiuntive.

Il gruppo ha anche convenuto che i dati specifici sulla frequenza degli inibitori per ciascun prodotto non devono essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dato che gli studi disponibili non sono adeguatamente strutturati per trarre delle conclusioni precise sulla frequenza assoluta per ciascun prodotto o sulla frequenza relativa degli inibitori tra i prodotti.

Gli esperti hanno sottolineato che occorre incoraggiare una collaborazione tra mondo accademico, settore industriale e regolatori al fine di raccogliere dati armonizzati tramite i registri.

Conclusioni del PRAC

Infine, a seguito della valutazione iniziale e della procedura di riesame, il PRAC ha confermato la propria conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 1 settembre 2017 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano (vedere Allegato I e Allegato A);

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati riguardo al rischio di sviluppo di inibitori per le classi di prodotti a base di FVIII ricombinante e derivato da plasma in pazienti non trattati in precedenza (PUP). Questi includono la letteratura pubblicata (studio SIPPET[6]), i dati generati nelle singole sperimentazioni cliniche e una serie di studi osservazionali presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati generati in importanti studi multicentrici di coorte, i dati presentati dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE nonché le risposte fornite dagli autori dello studio SIPPET. Il PRAC ha inoltre preso in esame le motivazioni presentate da LFB Biomedicaments come base per la propria richiesta di un riesame della raccomandazione del PRAC e i pareri delle due riunioni di esperti del 22 febbraio e del 3 agosto 2017;
- il PRAC ha osservato che lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso in totale un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti che non sono inclusi in tali studi;
- il PRAC ha inoltre ritenuto che gli studi sinora condotti risentono di una serie di limitazioni metodologiche e, tutto sommato, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nei rischi relativi tra le classi di prodotti a base di FVIII sulla base dei dati disponibili. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII. Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP;
- il PRAC ha osservato che l'efficacia e la sicurezza dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A sono state stabilite. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificati gli aggiornamenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto per i prodotti a base di FVIII: il paragrafo 4.4 deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII. Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. I risultati derivanti da studi clinici non sufficientemente esaurienti (per es. che risentono di limitazioni metodologiche) non devono essere compresi nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti a base di FVIII. Il PRAC ha raccomandato, di conseguenza, di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Inoltre, poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC ha raccomandato che le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) relative a tali prodotti debbano essere allineate con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

Pertanto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole e ha raccomandato le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

[6] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).