

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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
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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ReFacto AF 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 62,5 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 125 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 250 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 500 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene nominalmente 250 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 62,5 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene nominalmente 500 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 125 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene nominalmente 1000 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 250 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene nominalmente 2000 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 500 UI di moroctocog alfa.

ReFacto AF 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene nominalmente 3000 UI* di moroctocog alfa**.

Dopo ricostituzione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 750 UI di moroctocog alfa.

*La potenza (Unità Internazionali) è determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di ReFacto AF è di 7.600-13.800 UI/mg di proteina.

**Il fattore VIII ricombinante della coagulazione è prodotto mediante tecnologia del DNA

ricombinante in cellule ovariche di criceto Cinese. Il moroctocog alfa è una glicoproteina costituita da 1438 amminoacidi con una sequenza paragonabile alla forma 90 + 80 kDa del fattore VIII (ovvero “*B-domain deleted*”) e modificazioni post-traduzionali simili a quelle della molecola derivata dal plasma.

Il processo di produzione di ReFacto è stato modificato per eliminare ogni proteina di derivazione esogena umana o animale nel processo della coltura cellulare, della purificazione o della formulazione finale e allo stesso tempo il nome commerciale è stato modificato in ReFacto AF.

Eccipiente con effetti noti

Dopo ricostituzione, 1,27 mmol (29 mg) di sodio in ciascun flaconcino o in ciascuna siringa preriempita.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a bianco crema

Solvente limpido, incolore

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

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a bianco crema nella camera superiore della siringa preriempita

Solvente limpido, incolore nella camera inferiore della siringa preriempita

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita del fattore VIII).

ReFacto AF è adatto per l'impiego negli adulti e nei bambini di qualsiasi età, compresi i neonati.

ReFacto AF non contiene il fattore di von Willebrand, e quindi non è indicato nella malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della emofilia A.

Monitoraggio del trattamento

Durante il decorso del trattamento, si raccomanda un'appropriata determinazione dei livelli del fattore VIII per la regolazione della dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. I singoli pazienti possono avere una risposta variabile al fattore VIII, dimostrando emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può dover essere adattata in pazienti sovrappeso o sottopeso. Nella eventualità di interventi chirurgici importanti, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Quando si monitorano i livelli di attività del fattore VIII nei pazienti durante il trattamento con ReFacto AF, l'utilizzo del test cromogenico è raccomandato. Quando si utilizza un test di coagulazione "one stage" in vitro basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII plasmatico possono essere significativamente influenzati sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento utilizzati nel test. Inoltre, possono esservi discrepanze significative tra i risultati dei test ottenuti da un test di coagulazione "one stage" basato su aPTT e il test cromogenico. Generalmente, i risultati del test di coagulazione "one stage" sono il 20%-50% inferiori rispetto ai risultati del test con substrato cromogenico. Lo standard di laboratorio del ReFacto AF può essere utilizzato per correggere questa discrepanza (vedere paragrafo 5.2). Ciò è particolarmente importante quando si cambiano il laboratorio e/o i reagenti utilizzati.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza del fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente. Le dosi somministrate devono essere titolate sulla base della risposta clinica del paziente. In presenza di un inibitore, possono essere richiesti dosaggi maggiori o un trattamento specifico adeguato.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono relative allo standard attuale dell'OMS per i prodotti contenenti fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa o in percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in UI (rispetto ad uno Standard Internazionale per il fattore VIII plasmatico). Una UI di attività del fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in 1 ml di plasma umano normale.

Un altro prodotto medicinale moroctocog alfa approvato per l'utilizzo fuori dall'Europa ha una potenza diversa calcolata utilizzando un test "one stage" calibrato con lo standard internazionale dell'OMS; questo medicinale è identificato con il nome commerciale XYNTHA. A causa della diversità dei metodi utilizzati per calcolare la potenza di XYNTHA e ReFacto AF, 1 UI del prodotto XYNTHA (calibrato con test "one stage") è approssimativamente equivalente a 1,38 UI del prodotto ReFacto AF (calibrato con test cromogenico). Se si prescrive ReFacto AF ad un paziente normalmente trattato con XYNTHA, il medico può prendere in considerazione l'aggiustamento del dosaggio terapeutico sulla base dei valori di recupero del fattore VIII.

Per il trattamento previsto in caso di viaggi, i soggetti affetti da emofilia A devono essere avvertiti di portare con sé una quantità adeguata di medicinale a base di fattore VIII, sulla base della posologia seguita. Si devono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di viaggiare.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenti l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dl. La dose richiesta è calcolata utilizzando la seguente formula:

Unità richieste (UI) = peso corporeo (kg) x incremento (% o UI/dl) del fattore VIII desiderato x 0,5 (UI/kg su UI/dl), dove 0,5 UI/kg su UI/dl rappresenta il reciproco del recupero generalmente osservato a seguito di infusioni di fattore VIII.

La dose da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nella eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli plasmatici forniti (in % del valore normale o in UI/dl) nel corrispondente periodo. La seguente tabella può essere usata per regolare il dosaggio negli episodi di sanguinamento e in occasione di interventi chirurgici:

Grado di emorragia/ Tipo di operazione chirurgica	Livelli di fattore VIII richiesti (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematoma iniziale, sanguinamento muscolare o del cavo orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Almeno 1 giorno fino a risoluzione dell'episodio di sanguinamento come indicato dal dolore o al raggiungimento dell'emostasi.
Ematoma più marcato, sanguinamento muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a risoluzione del dolore e della disabilità acuta.
Emorragie pericolose per la vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino alla scomparsa del rischio.
Operazioni chirurgiche		
Operazioni chirurgiche minori, incluse le estrazioni dentali	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della cicatrizzazione.
Operazioni chirurgiche maggiori	80-100 (pre- e post- operazione)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino ad una cicatrizzazione adeguata della ferita, poi continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere una attività del fattore VIII dal 30% al 60 % (UI/dl).

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine contro le emorragie in pazienti affetti da emofilia A grave, il dosaggio usuale è tra 20 e 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più ravvicinati o dosi di farmaco maggiori.

Popolazione pediatrica

Quando si trattano bambini più piccoli (età inferiore ai 6 anni) con ReFacto AF può essere necessario aumentare la dose rispetto a quella utilizzata per gli adulti e i bambini più grandi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Gli studi clinici non hanno incluso soggetti di età pari o superiore a 65 anni. In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere valutata caso per caso.

Compromissione epatica o renale

L'aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale o epatica non è stato studiato negli studi clinici.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

ReFacto AF è somministrato per infusione endovenosa nell'arco di diversi minuti dopo ricostituzione della polvere liofilizzata per iniezione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) (fornita). La velocità di infusione deve essere valutata in base alla tollerabilità del paziente. Si raccomanda un'adeguata formazione al personale non sanitario che somministra il prodotto.

Per istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alla proteina di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

I pazienti possono incollare una delle etichette rimovibili applicate sul flaconcino o sulla siringa preriempita per tracciare il numero di lotto sul loro diario o per segnalare eventuali effetti indesiderati.

Ipersensibilità

Con ReFacto AF sono state osservate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il medicinale contiene tracce di proteine di criceto. Qualora si manifestino sintomi di ipersensibilità, si devono avvertire i pazienti di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico. I pazienti devono essere informati dei segni premonitori delle reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, orticaria generalizzata, senso di oppressione toracica, respiro sibilante, ipotensione ed anafilassi.

In caso di shock devono essere messi in atto gli standard medici di trattamento dello shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo tale rischio maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma persistendo per tutta la vita sebbene sia un rischio non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: quelli a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Segnalazioni di mancanza di efficacia

Sono state ricevute durante gli studi clinici e nel contesto post-marketing segnalazioni di mancanza di efficacia, principalmente nei pazienti in profilassi. La mancanza di efficacia è stata descritta come sanguinamento nelle articolazioni *target*, sanguinamento in nuove articolazioni oppure una sensazione soggettiva del paziente di insorgenza di nuovo sanguinamento. Quando si prescrive ReFacto AF, è importante titolare e monitorare individualmente per ogni paziente i livelli di fattore VIII per assicurare un'adeguata risposta terapeutica (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari

In pazienti che presentano fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con il fattore VIII può far aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicazioni correlate al catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), deve essere preso in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, incluse infezioni localizzate, batteriemia e trombosi in sede di catetere (vedere paragrafo 4.8).

Contenuto di sodio

Dopo ricostituzione il medicinale contiene 1,27 mmol (29 mg) di sodio in ciascun flaconcino o in ciascuna siringa preriempita equivalente all'1,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata (RDI) dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. A seconda del peso corporeo del paziente e della posologia di ReFacto AF, i pazienti potrebbero ricevere più di un flaconcino o di una siringa preriempita. Questo deve essere tenuto in considerazione in caso di pazienti sottoposti a diete iposodiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni tra medicinali contenenti fattore VIII ricombinante della coagulazione e altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi con il fattore VIII sulla riproduzione animale, pertanto non sono disponibili dati sulla fertilità. Essendo rara l'insorgenza dell'emofilia A nelle donne, non si ha esperienza sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi, il fattore VIII deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento al seno solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore nel sito di iniezione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, mal di testa, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di oppressione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente con ReFacto e possono in alcuni casi evolvere a grave anafilassi incluso shock (vedere paragrafo 4.4).

Tracce di proteina di criceto possono essere presenti in ReFacto AF. Molto raramente, è stato osservato lo sviluppo di anticorpi verso proteine di criceto, ma non sono state riportate sequele

cliniche. In uno studio con ReFacto, venti dei 113 (18%) pazienti precedentemente trattati (PTP) hanno avuto un aumento del titolo di anticorpi anti-CHO, senza alcun effetto clinico manifesto.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ReFacto AF. L'eventuale presenza di inibitori può manifestarsi come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato nella cura dell'emofilia.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito si basa sulla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello "Termine preferito"). Le frequenze sono state valutate secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). La tabella elenca le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con ReFacto e ReFacto AF. Le frequenze si basano sugli eventi avversi per tutte le cause emergenti dal trattamento in studi clinici aggregati con 765 soggetti.

All'interno di ogni raggruppamento, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del FVIII (PUP)*		Inibizione del FVIII (PTP)**
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro	Neuropatia periferica; sonnolenza; disgeusia
Patologie cardiache			Angina pectoris; tachicardia; palpitazioni
Patologie vascolari		Emorragia; ematoma	Ipotensione; tromboflebite; vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Dispnea
Patologie gastrointestinali		Diarrea; vomito; dolore addominale; nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria; rash; prurito	Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Brividi; reazione correlata al sito del catetere	Astenia; reazione al sito di iniezione; dolore al sito di iniezione; infiammazione del sito di iniezione
Esami diagnostici		Test degli anticorpi positivo; test degli anticorpi anti-fattore VIII positivo	Aumento dell'aspartato aminotransferasi; aumento dell'alanina aminotransferasi; aumento della bilirubina ematica; aumento della creatinfosfochinasi ematica

* La frequenza è basata su studi con tutti i prodotti con FVIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati come possibilmente correlati al trattamento con ReFacto AF un evento di cisti in un paziente di 11 anni e un evento descritto come confusione in un paziente di 13 anni.

La sicurezza di ReFacto AF è stata valutata in studi che hanno incluso sia adulti trattati in precedenza sia bambini e adolescenti trattati in precedenza (n=18 di età compresa tra 12-16 anni in uno studio e n=49 di età compresa tra 7-16 anni in uno studio di supporto), con una tendenza a una frequenza più alta di reazioni avverse in bambini di età compresa tra 7-16 anni rispetto agli adulti. Un'esperienza aggiuntiva sulla sicurezza nei bambini è stata acquisita attraverso studi che hanno coinvolto sia pazienti trattati in precedenza (n=18 età <6 anni e n=19 età da 6 a <12 anni) sia pazienti non trattati in precedenza (n=23 età <6 anni), i quali supportano un profilo di sicurezza simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio con medicinali contenenti fattore VIII ricombinante della coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue;
Codice ATC: B02BD02

ReFacto AF contiene fattore VIII ricombinante della coagulazione (moroctocog alfa) in cui è stato eliminato il dominio B. È una glicoproteina con una massa molecolare di circa 170.000 Dalton, costituita da 1438 amminoacidi. ReFacto AF è una sostanza, ottenuta da DNA ricombinante, che presenta caratteristiche funzionali paragonabili a quelle del fattore VIII endogeno. L'attività del fattore VIII è fortemente ridotta in pazienti affetti da emofilia A, nei quali si rende quindi necessaria una terapia sostitutiva.

Quando è infuso nei pazienti emofilici, il fattore VIII si lega al fattore di Von Willebrand presente nella circolazione del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina poi converte il fibrinogeno in fibrina, e si forma un coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione del sangue ereditario legato al sesso causato da livelli diminuiti del fattore VIII:C e che provoca sanguinamenti abbondanti nelle articolazioni, muscoli od organi interni sia spontaneamente che come risultato di un trauma accidentale o chirurgico. Mediante la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII aumentano, quindi si rende possibile una correzione temporanea della deficienza del fattore ed una correzione della tendenza al sanguinamento.

Efficacia clinica

I dati nella tabella di seguito sono relativi ai dati PUP e PTP ricavati da studi con ReFacto AF in pazienti <12 anni.

Risultati su utilizzo ed efficacia nella popolazione pediatrica

	PTP <6 anni	PTP da 6 a <12 anni	PUP <6 anni
Dose per peso (UI/kg) per infusione profilattica ^a mediana (min; max)	N=14 36 UI/kg (28; 51)	N=13 32 UI/kg (21; 49)	N=22 46 UI/kg (17; 161)
ABR totale, tutti i soggetti ^b mediana (min; max)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
ABR totale per i soggetti che l'hanno segnalato dopo un regime on-demand al basale ^c mediana (min; max)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
ABR totale per i soggetti che l'hanno segnalato dopo un regime profilattico al basale ^c mediana (min; max)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Dose per peso (UI/kg) per episodio di sanguinamento da trattare mediana (min; max)	N=13 35 UI/kg (28; 86)	N=14 33 UI/kg (17; 229)	N=21 55 UI/kg (11; 221)
% di sanguinamenti trattati con successo con ≤ 2 infusioni	98,7%	98,8%	96,7%

^a La dose e la frequenza di ReFacto AF prescritte durante lo studio sono state a discrezione dello sperimentatore come da standard di cura locale.

^b Ai soggetti nello studio PUP non veniva richiesto di seguire un trattamento profilattico regolare e continuo; tuttavia, con l'unica eccezione di un soggetto (con solo trattamento on-demand (OD)), la maggior parte dei soggetti si è sottoposta a infusioni profilattiche regolari. Diversi soggetti hanno cominciato con infusioni OD ma sono passati al trattamento profilattico durante la loro partecipazione allo studio e alcuni hanno eseguito solo infusioni profilattiche sporadiche.

^c I soggetti nello studio PTP hanno comunicato la loro modalità di trattamento con il fattore VIII (profilassi o on-demand) al basale e non è stato chiesto loro di mantenere questa modalità come condizione per la partecipazione allo studio. La dose e la frequenza di ReFacto AF prescritte durante lo studio sono state a discrezione dello sperimentatore come da standard di cura locale.

Abbreviazioni: ABR (annualised bleeding rate) = tasso annualizzato di sanguinamenti

Da notare che il tasso annualizzato di sanguinamenti (ABR) non è confrontabile tra concentrati di fattore diversi e tra studi clinici diversi.

Induzione di immunotolleranza

I dati sull'induzione di immunotolleranza (ITI) sono stati raccolti in pazienti con emofilia A che avevano sviluppato inibitori verso il fattore VIII. Come parte dello studio pivotal con ReFacto in PUP, sono stati esaminati i dati sull'ITI di 25 pazienti (15 con titoli alti, 10 con titoli bassi). Di questi 25 pazienti, 20 hanno avuto una riduzione del titolo dell'inibitore a < 0,6 UB/ml, e di questi ultimi inizialmente 11 su 15 avevano un alto titolo (≥ 5 UB/ml) e 9 su 10 avevano un basso titolo. Dei 6 pazienti che hanno sviluppato inibitori a basso titolo ma che non hanno ricevuto l'ITI, 5 hanno mostrato riduzioni simili del titolo. Non sono disponibili risultati a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono elencate nella tabella seguente le proprietà farmacocinetiche di ReFacto, derivate da uno studio *cross-over* con ReFacto e un concentrato di fattore VIII derivato dal plasma utilizzando il test con

substrato cromogenico (vedere paragrafo 4.2), in 18 pazienti trattati in precedenza.

Stime dei parametri farmacocinetici per ReFacto in pazienti trattati in precedenza con emofilia A.			
Parametro farmacocinetico	Media	DS	Mediana
AUC _{0-t} (UI·h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h·kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Recupero (UI/dl aumento in FVIII:C per UI/kg FVIII dato)	2,4	0,38	2,5

Abbreviazioni: AUC_t = area sotto la curva di concentrazione plasmatica – tempo, dal tempo 0 all’ultima concentrazione misurabile; t_{1/2} = emivita; CL = clearance; FVIII:C = attività del FVIII; MRT = tempo medio di permanenza nel sangue

In uno studio in cui sono state misurate la potenza di ReFacto AF, l’attività di ReFacto e del fattore VIII utilizzando il test con substrato cromogenico, è stato dimostrato che ReFacto AF è bioequivalente a ReFacto. Il rapporto delle medie geometriche dei minimi quadrati di ReFacto AF a confronto con ReFacto era rispettivamente del 100.6%, 99.5% e del 98.1% per il recupero, AUC_t e AUC_∞ (Area sotto la curva della concentrazione del plasma dal tempo zero ad infinito). I corrispondenti intervalli di confidenza del 90% sui rapporti delle medie geometriche ReFacto a confronto con ReFacto AF erano all’interno della finestra di bioequivalenza di 80% e 125%, dimostrando la bioequivalenza di ReFacto AF con ReFacto.

In uno studio *cross-over* di farmacocinetica, i parametri farmacocinetici per ReFacto AF sono stati determinati al basale e in momenti successivi in 25 pazienti trattati in precedenza (≥12 anni) dopo somministrazione ripetuta di ReFacto AF per 6 mesi. I rapporti delle medie geometriche dei minimi quadrati della farmacocinetica del mese 6 sulla farmacocinetica al basale sono stati del 107%, 100% e 104% rispettivamente per recupero, AUC_t e AUC_∞. I corrispondenti intervalli di confidenza del 90% sui rapporti del mese 6 al basale per i parametri farmacocinetici sono risultati entro la finestra di equivalenza dell’80%-125%. Questo indica assenza di variazioni tempo-dipendenti delle proprietà farmacocinetiche di ReFacto AF.

Nello stesso studio, in cui la potenza di ReFacto AF e di un prodotto di confronto a base di fattore VIII ricombinante a lunghezza intera (FLrFVIII) e l’attività del fattore VIII misurata in campioni di plasma dei pazienti sono stati tutti determinati utilizzando lo stesso test di coagulazione “one-stage” in un laboratorio centrale, è stato dimostrato che ReFacto AF è farmacocineticamente equivalente al FLrFVIII utilizzando l’approccio standard di bioequivalenza, in 30 pazienti trattati in precedenza (≥12 anni)

Nei PUP, i parametri farmacocinetici di ReFacto sono stati valutati mediante il test cromogenico. Questi pazienti (n=59; età mediana 10 ± 8,3 mesi) hanno avuto un recupero medio alla Settimana 0 di 1,5 ± 0,6 UI/dl per UI/kg (intervallo 0,2-2,8 UI/dl per UI/Kg) che era inferiore a quello ottenuto alla Settimana 0 in PTP trattati con ReFacto con un recupero medio di 2,4 ± 0,4 UI/dl per UI/kg (intervallo da 1,1 a 3,8 UI/dl per UI/kg). Nei PUP, il recupero medio era stabile nel tempo (5 visite nell’arco di 2 anni) e variava da 1,5 a 1,8 UI/dl per UI/kg. Un modello di farmacocinetica della popolazione che ha utilizzato dati da 44 PUP ha portato a un’emivita media stimata di 8,0 ± 2,2 ore.

In uno studio con ReFacto AF riguardante 19 PUP, il recupero all’inizio dello studio nei 17 bambini di età compresa tra 28 giorni e meno di 2 anni è stato di 1,32 ± 0,65 UI/dl per UI/kg e nei 2 bambini di età compresa tra 2 e <6 anni è stato di 1,7 e 1,8 UI/dl per UI/kg. Tranne nei casi in cui sono stati rilevati degli inibitori, il recupero medio è risultato stabile nel tempo (6 visite durante un periodo di 2 anni) e i valori singoli sono stati compresi tra 0 (in presenza dell’inibitore) e 2,7 UI/dl per UI/kg.

In uno studio riguardante 37 PTP pediatriche, i parametri farmacocinetici di ReFacto AF osservati dopo una dose di 50 UI/kg sono mostrati nella tabella seguente.

Parametri farmacocinetici - media \pm DS – del FVIII dopo singola dose da 50 UI/kg in PTP pediatrici		
Parametro farmacocinetico	Numero di soggetti	Media ^a \pm DS
Recupero, UI/dl per UI/kg		
Età <6 anni	17	1,7 \pm 0,4
Età da 6 a <12 anni	19	2,1 \pm 0,8
C _{max} , UI/ml ^b	19	0,9 (45)
AUC _{inf} , UI·h/ml ^b	14	9,9 (41)
t _{1/2} , h ^b	14	9,1 \pm 1,9
CL, ml/h/kg ^b	14	4,4 (30)
V _{ss} , ml/kg ^b	14	56,4 (15)

^a Media geometrica (CV% geometrica) per tutto, tranne media aritmetica \pm DS per recupero incrementale e t_{1/2}.

^b Esclusivamente pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni.

Abbreviazioni: C_{max} = concentrazione plasmatica massima osservata; CV = coefficiente di variazione; AUC_{inf} = area sotto il profilo tempo-concentrazione plasmatica dal tempo zero estrapolato al tempo infinito; t_{1/2} = emivita terminale; CL = clearance; V_{ss} = volume steady-state della distribuzione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno né sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Cloruro di calcio diidrato
L-Istidina
Polisorbato 80
Cloruro di sodio

Solvente

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, comprese altre soluzioni per infusione.

Occorre utilizzare esclusivamente il set per infusione fornito, poiché il trattamento può risultare inefficace come conseguenza dell'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umana sulle superfici interne di qualche elemento di alcuni kit di infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il medicinale può essere rimosso dal frigorifero 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.

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore fino ad una temperatura di 25°C.

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

Il prodotto non contiene conservanti, e il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente, o entro 3 ore dalla ricostituzione. L'utilizzatore è responsabile di altre modalità e tempistiche di conservazione.

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

Il prodotto non contiene conservanti, e il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente, o entro 3 ore dalla ricostituzione o dalla rimozione del cappuccio di copertura grigio. L'utilizzatore è responsabile di altre modalità e tempistiche di conservazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Conservare e trasportare refrigerato (2°C-8°C). Non congelare.

Tenere il prodotto nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Polvere da 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2000 UI in un flaconcino da 10 ml (vetro tipo 1), con un tappo (butile) ed un sigillo rimovibile (alluminio) e 4 ml di solvente in una siringa preriempita (vetro tipo 1) con uno stantuffo (butile), un cappuccio per l'ago (butile) ed un adattatore sterile per il flaconcino come dispositivo per la ricostituzione, un set sterile per l'infusione, tamponi imbevuti di alcool, un cerotto e una garza.

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

Polvere liofilizzata da 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI o 3000 UI nella camera superiore e 4 ml di solvente nella camera inferiore della siringa preriempita (vetro tipo 1) con pistoni in gomma butilica e chiusura, uno stantuffo per l'assemblaggio, un cappuccio sterile in polipropilene forato, un kit sterile per l'infusione, tamponi imbevuti di alcool, un cerotto e una garza.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

La polvere per iniezione liofilizzata nel flaconcino deve essere ricostituita con il solvente fornito [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)] nella siringa preriempita utilizzando l'adattatore sterile per il flaconcino come dispositivo per la ricostituzione. Il flaconcino deve essere ruotato delicatamente fino a completa dissoluzione di tutta la polvere. Vedere il paragrafo 3 del foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla ricostituzione e la somministrazione.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere aspirata nella siringa. La soluzione sarà limpida o leggermente opalescente e incolore. La soluzione deve essere scartata se si osservano particelle visibili o una colorazione anomala.

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

La polvere liofilizzata nella camera superiore della siringa preriempita deve essere ricostituita con il solvente [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)] nella camera inferiore della siringa preriempita. La siringa preriempita deve essere ruotata delicatamente fino a completa dissoluzione di tutta la polvere. Vedere il paragrafo 3 del foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla ricostituzione e la somministrazione.

Dopo la ricostituzione, la soluzione sarà limpida o leggermente opalescente e incolore. La soluzione deve essere scartata se si osservano particelle visibili o una colorazione anomala.

Il prodotto, dopo ricostituzione, contiene polisorbato 80 che è noto aumentare il tasso di estrazione del di-(2 etilesil)ftalato (DEHP) dal polivinilcloruro (PVC). Questo deve essere tenuto in considerazione durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, come anche il tempo trascorso nel contenitore in PVC dopo la ricostituzione. È importante che le raccomandazioni del paragrafo 6.3 siano seguite attentamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004
EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008
EU/1/99/103/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 aprile 1999
Data del rinnovo più recente: 15 aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Stockholm
Svezia

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco