

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável

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

ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável

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

ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável

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

ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

Pó e solvente para solução injetável

Pó/aglomerado branco a esbranquiçado

Solvente límpido e incolor

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

Pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia

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

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Monitorização do tratamento

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

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

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

Posologia

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

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

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

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

Tratamento de acordo com as necessidades

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

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

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

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

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

Profilaxia

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

População pediátrica

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

População idosa

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

Compromisso renal ou afeção hepática

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

Modo de administração

Via intravenosa.

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

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

Hipersensibilidade

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

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

Inibidores

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

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

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

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

Notificações de ausência de efeito

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

Acontecimentos cardiovasculares

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

Complicações relacionadas com o cateter

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

Teor de sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelada das reações adversas

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

Eficácia clínica

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

Resultados de consumo e eficácia na população pediátrica

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

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

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

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

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

Indução de Tolerância Imunológica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Estimativas dos parâmetros farmacocinéticos de ReFacto em doentes com hemofilia A previamente tratados			
Parâmetro farmacocinético	Média	DP	Mediana
AUC _t (UIh/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h/kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
recuperação (aumento de fator VIII:C em UI/dl por UI/kg de fator VIII administrado)	2,4	0,38	2,5

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

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

Num estudo cruzado de farmacocinética, os parâmetros de farmacocinética de ReFacto AF foram determinados na linha de base e após o seguimento de 25 doentes previamente tratados (≥ 12 anos) após a administração repetida de ReFacto AF durante 6 meses. As razões das médias geométricas dos mínimos quadrados entre os parâmetros farmacocinéticos no mês 6 e a linha de base foram de 107%, 100% e 104%, relativamente à recuperação, AUC_t e AUC_∞, respetivamente. Os intervalos de confiança de 90% correspondentes às razões entre os parâmetros farmacocinéticos no mês 6 e a linha de base estavam dentro da janela de equivalência entre 80% e 125%. Este facto indica que não existem alterações dependentes do tempo nas propriedades farmacocinéticas de ReFacto AF.

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

bioequivalência.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Cloreto de cálcio di-hidratado

L-Histidina

Polissorbato 80

Cloreto de sódio

Solvente

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

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

Após reconstituição

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

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

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

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

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

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

estéril, compressas com álcool, adesivo e penso em gaze.

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

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

Embalagem com 1 unidade.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002

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

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

Data da primeira autorização: 13 de abril de 1999

Data da última renovação: 15 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Estocolmo
Suécia

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE REFACTO AF

1. NOME DO MEDICAMENTO

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável

moroctocog alfa
(Fator VIII de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 250 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 62,5 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 500 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 125 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 250 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 500 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose,
cloreto de cálcio di-hidratado,
L-histidina,
polissorbato 80,
cloreto de sódio
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com 250 UI de moroctocog alfa

1 frasco para injetáveis com 500 UI de moroctocog alfa

1 frasco para injetáveis com 1000 UI de moroctocog alfa

1 frasco para injetáveis com 2000 UI de moroctocog alfa

1 seringa pré-cheia com 4 ml de solvente
1 adaptador para o frasco para injetáveis
1 sistema de perfusão estéril
2 compressas com álcool

1 adesivo
1 gaze

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, após reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Não utilizar após o prazo de validade.

Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a 2°C - 8°C.
Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

ReFacto AF pode ser guardado à temperatura ambiente (até 25°C), por um único período máximo de 3 meses. O medicamento não pode voltar a ser refrigerado após ter sido armazenado à temperatura ambiente.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer solução reconstituída não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Bélgica

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

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ReFacto AF 250
ReFacto AF 500
ReFacto AF 1000
ReFacto AF 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE REFACTO AF

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ReFacto AF 250 UI pó para solução injetável

ReFacto AF 500 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 1000 UI pó e solvente para solução injetável

ReFacto AF 2000 UI pó e solvente para solução injetável

moroctocog alfa
(Fator VIII de coagulação recombinante humano)
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Conservar no frigorífico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE SOLVENTE DE REFACTO AF

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para ReFacto AF

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV, após reconstituição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Contém 4 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

6. OUTROS

Conservar no frigorífico

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

moroctocog alfa

(Fator VIII de coagulação recombinante humano)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia: 250 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 62,5 UI/ml após reconstituição).

1 seringa pré-cheia: 500 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 125 UI/ml após reconstituição).

1 seringa pré-cheia: 1000 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 250 UI/ml após reconstituição).

1 seringa pré-cheia: 2000 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 500 UI/ml após reconstituição).

1 seringa pré-cheia: 3000 UI de moroctocog alfa (aproximadamente 750 UI/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ver o folheto informativo para mais informação

Sacarose,

cloreto de cálcio di-hidratado,

L-histidina,

polissorbato 80,

cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia FuseNGo

1 seringa pré-cheia (250 UI de pó no topo da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa)

1 seringa pré-cheia (500 UI de pó no topo da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa)

1 seringa pré-cheia (1000 UI de pó no topo da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa)

1 seringa pré-cheia (2000 UI de pó no topo da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa)

1 seringa pré-cheia (3000 UI de pó no topo da câmara e 4 ml de solvente na parte inferior da câmara da seringa)

- 1 êmbolo de borracha
- 1 sistema de perfusão estéril
- 2 compressas com álcool
- 1 adesivo
- 1 gaze
- 1 cápsula de fecho ventilada estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa, apenas para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA e DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após a reconstituição ou após remoção da cápsula de fecho de borracha de proteção cinzenta da seringa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Não congelar.

Manter dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

ReFacto AF pode ser guardado à temperatura ambiente (até 25°C), por um único período máximo de 3 meses. O medicamento não pode voltar a ser refrigerado após ter sido armazenado à temperatura ambiente.

Data em que foi retirado do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ReFacto AF 250
ReFacto AF 500
ReFacto AF 1000
ReFacto AF 2000
ReFacto AF 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ReFacto AF 250 UI pó e solvente para solução injetável

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

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

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

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

moroctocog alfa
(Fator VIII de coagulação recombinante humano)
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI moroctocog alfa para administração intravenosa única

500 UI moroctocog alfa para administração intravenosa única

1000 UI moroctocog alfa para administração intravenosa única

2000 UI moroctocog alfa para administração intravenosa única

3000 UI moroctocog alfa para administração intravenosa única

6. OUTROS

Conservar no frigorífico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

morocotocog alfa (fator VIII de coagulação recombinante humano)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ReFacto AF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ReFacto AF
3. Como utilizar ReFacto AF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ReFacto AF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ReFacto AF e para que é utilizado

ReFacto AF contém a substância ativa morocotocog alfa, o fator VIII de coagulação humano. O fator VIII é necessário para que o sangue forme coágulos e para estancar as hemorragias. Nos doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) este fator está em falta ou não atua adequadamente.

ReFacto AF é utilizado para o tratamento e prevenção das hemorragias (profilaxia) em adultos e crianças de todas as idades (incluindo recém-nascidos) com hemofilia A.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ReFacto AF

Não utilize ReFacto AF

- se tem alergia ao morocotocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do hamster.

Se não está seguro acerca disto, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar ReFacto AF

- se sentir reações alérgicas. Alguns dos sinais de reações alérgicas são dificuldade em respirar, falta de ar, inchaço, urticária, comichão, aperto no peito, respiração ruidosa e tensão arterial baixa. A anafilaxia é uma reação alérgica grave que pode causar dificuldade em engolir e/ou

respirar e vermelhidão ou inchaço da face e/ou mãos. Se ocorrer qualquer um destes sinais, suspenda a perfusão imediatamente e contacte o seu médico ou procure de imediato um serviço de urgência. No caso de reações alérgicas graves, deve considerar-se uma terapêutica alternativa.

- a formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com ReFacto AF, informe o seu médico imediatamente.
- se a hemorragia não estancar como esperado, contacte o seu médico ou procure de imediato um serviço de urgência.

Outros medicamentos e ReFacto AF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ReFacto AF não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

ReFacto AF contém sódio

Após a reconstituição, ReFacto AF contém 1,27 mmol (ou 29 mg) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Dependendo do seu peso corporal e da sua dose de ReFacto AF, poderá receber múltiplos frascos para injetáveis. Isto deve ser considerado se estiver a fazer uma dieta com baixo teor em sal.

3. Como utilizar ReFacto AF

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento com ReFacto AF deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. O seu médico vai decidir qual a dose de ReFacto AF que lhe irá ser administrada. Esta dose e a duração da administração dependem das suas necessidades individuais de terapêutica de substituição do fator VIII. ReFacto AF é administrado por injeção numa veia durante vários minutos. Os doentes ou respetivos cuidadores podem administrar injeções de ReFacto AF, desde que tenham recebido formação adequada.

Durante o tratamento, o seu médico poderá decidir alterar a dose de ReFacto AF que lhe vai ser administrada.

Consulte o seu médico antes de viajar. Deve levar consigo uma quantidade adequada de medicamento com fator VIII, antecipando as necessidades de tratamento em viagem.

Recomenda-se que, sempre que utilizar ReFacto AF, registre o nome do medicamento inscrito na

cartonagem e o número de lote do medicamento. Pode afixar um dos rótulos destacáveis do frasco para injetáveis no seu diário para documentar o número de lote ou para comunicar quaisquer efeitos indesejáveis.

Reconstituição e administração

Os procedimentos abaixo indicados são fornecidos como orientações para a reconstituição e administração de ReFacto AF. Os doentes devem seguir os procedimentos específicos de reconstituição e administração que lhes foram fornecidos pelos seus médicos.

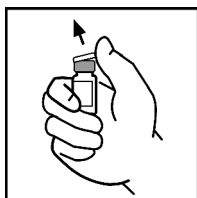
Utilize apenas a seringa pré-cheia fornecida na embalagem para a reconstituição. Outras seringas esterilizadas descartáveis podem ser utilizadas para a administração.

ReFacto AF é administrado por perfusão intravenosa (IV) após reconstituição do pó liofilizado para injetável com a seringa de solvente, cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), fornecida. ReFacto AF não deve ser misturado com outras soluções para perfusão.

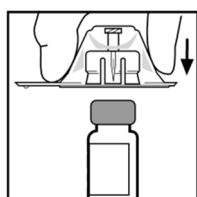
Lave sempre as mãos antes de efetuar os seguintes procedimentos de reconstituição e administração. Dever-se-á utilizar uma técnica asséptica (limpa e isenta de micróbios) durante o processo de reconstituição.

Reconstituição

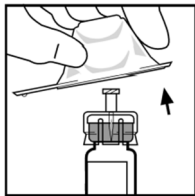
1. Esperar até que o frasco para injetáveis de pó liofilizado de ReFacto AF e a seringa pré-cheia de solvente atinjam a temperatura ambiente.
2. Retirar a tampa de plástico “flip-top” do frasco para injetáveis de ReFacto AF, a fim de expor a parte central da rolha de borracha.



3. Limpar a parte de cima do frasco para injetáveis com a compressa embebida em álcool que é fornecida, ou utilizar outra solução antisséptica, e deixar secar. De seguida, não tocar na rolha de borracha com as mãos nem permitir que esta toque em qualquer outra superfície.
4. Remover a cobertura da embalagem de plástico transparente que contém o adaptador para o frasco para injetáveis. Não retirar o adaptador da embalagem.
5. Colocar o frasco para injetáveis sobre uma superfície plana. Segurar a embalagem com o adaptador e colocar o adaptador na parte superior do frasco para injetáveis. Pressionar firmemente na embalagem até que o adaptador se fixe no topo do frasco para injetáveis e o perfurador do adaptador penetre na rolha do frasco para injetáveis.

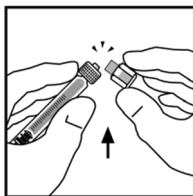


6. Retirar e rejeitar a embalagem do adaptador.

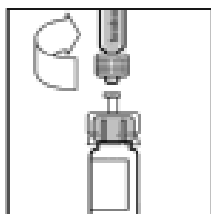


7. Adaptar a haste do êmbolo à seringa de solvente inserindo o êmbolo na abertura da tampa da seringa e empurrando e rodando o êmbolo firmemente, até que fique colocado de modo seguro na tampa.

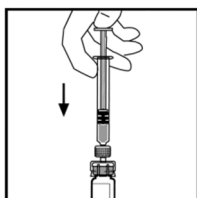
8. Quebrar a tampa protetora de plástico da extremidade da seringa de solvente pela perfuração da mesma. Para tal, dobrar para cima e para baixo a tampa até que a perfuração seja quebrada. Não tocar no interior da tampa protetora nem na extremidade da seringa. A tampa protetora pode ter que ser substituída (se o ReFacto AF reconstituído não for administrado imediatamente), pelo que deve ser colocada de parte e voltada para cima.



9. Colocar o frasco para injetáveis sobre uma superfície plana. Adaptar a seringa de solvente ao adaptador para o frasco para injetáveis inserindo a extremidade da seringa na abertura do adaptador, empurrando e rodando firmemente a seringa no sentido dos ponteiros do relógio até a ligação ficar segura.

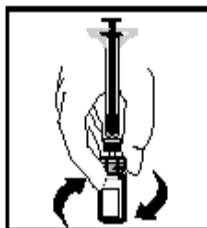


10. Carregar lentamente no êmbolo para injetar a totalidade do solvente para dentro do frasco para injetáveis de ReFacto AF.



11. Ainda com a seringa ligada ao adaptador, rodar **suavemente** o frasco para injetáveis até que o

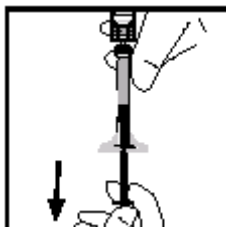
pó se dissolva.



12. Antes da administração, a solução final tem de ser inspecionada para detetar se existem partículas. A solução deve ter um aspeto límpido a ligeiramente opalescente e incolor.

Nota: Se se utilizar mais do que um frasco para injetáveis de ReFacto AF por perfusão, cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído de acordo com as instruções acima descritas. A seringa de solvente deverá ser removida, deixando ficar o adaptador para o frasco para injetáveis, e deve utilizar-se uma seringa única maior com fecho *luer* para retirar o conteúdo reconstituído de cada um dos frascos para injetáveis.

13. Assegurando que o êmbolo da seringa está completamente pressionado, inverter o frasco para injetáveis. Lentamente retirar a totalidade da solução para dentro da seringa.



14. Retirar a seringa do adaptador para o frasco para injetáveis, puxando lentamente e rodando a seringa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Rejeitar o frasco para injetáveis com o adaptador.

Nota: Se a solução não for utilizada imediatamente, a tampa protetora da seringa é recolocada cuidadosamente. Não tocar na extremidade da seringa ou no interior da tampa protetora.

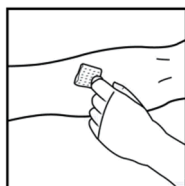
ReFacto AF tem de ser utilizado no prazo de 3 horas após reconstituição. A solução reconstituída pode ser guardada à temperatura ambiente antes de ser administrada.

Administração (Perfusão intravenosa):

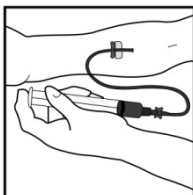
ReFacto AF deve ser administrado utilizando o sistema de perfusão estéril incluído na embalagem e a seringa pré-cheia de solvente fornecida ou uma única seringa esterilizada descartável de plástico com fecho *luer*.

1. Introduzir a seringa na extremidade adaptadora *luer* da tubagem do sistema de perfusão.
2. Colocar um torniquete e preparar o local da injeção limpando bem a pele com a compressa com

álcool fornecida na embalagem.



3. Inserir a agulha do sistema de perfusão na veia conforme indicado pelo seu médico, e retirar o torniquete. Remover qualquer ar da tubagem do sistema de perfusão recuando o êmbolo da seringa. O medicamento reconstituído é para ser injetado intravenosamente ao longo de vários minutos. O seu médico poderá alterar a taxa de perfusão recomendada para aumentar o grau de conforto da perfusão.



Rejeitar a solução não utilizada, o(s) frasco(s) para injetáveis vazio(s) e as agulhas e seringas utilizadas, para um recipiente próprio para resíduos perigosos uma vez que aqueles materiais podem ferir outras pessoas caso não sejam eliminados corretamente.

Se utilizar mais ReFacto AF do que deveria

Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar ReFacto AF

Não interrompa a utilização de ReFacto AF sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas graves** (anafiláticas), a perfusão **tem de ser interrompida imediatamente**. Tem de **contactar o seu médico imediatamente** se ocorrer qualquer um dos sintomas iniciais de reações alérgicas:

- erupção na pele, urticária, bolhas, comichão generalizada
- inchaço dos lábios e língua
- dificuldade em respirar, respiração ruidosa, sensação de aperto no peito
- sensação de mal-estar geral
- tonturas e perda de consciência

Os sintomas graves, tais como dificuldade em respirar e (quase) desmaio, requerem tratamento de emergência imediato. As reações alérgicas súbitas graves (anafiláticas) são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

Desenvolvimento de inibidores

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- desenvolvimento de inibidores em doentes sem tratamento anterior com medicamentos contendo fator VIII
- dor de cabeça
- tosse
- dor nas articulações
- febre

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorragias
- tonturas
- diminuição do apetite, diarreia, vômitos, dor de estômago, náuseas
- urticária, erupção na pele, comichão
- dor muscular
- arrepios, reação no acesso venoso do cateter
- alguns testes sanguíneos podem demonstrar um aumento de anticorpos contra o fator VIII

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- desenvolvimento de inibidores em doentes que foram tratados anteriormente com medicamentos contendo fator VIII (cerca de 1 em 100 pessoas)
- reação alérgica grave
- dormência, sonolência, alteração do paladar
- dor no peito, batimentos rápidos do coração, palpitações
- tensão arterial baixa, dor e vermelhidão nas veias associado à coagulação do sangue, rubor
- falta de ar
- sudção excessiva
- fraqueza, reação no local da injeção incluindo dor
- aumento ligeiro das enzimas cardíacas
- aumento das enzimas do fígado, aumento da bilirrubina

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ReFacto AF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C). Não congelar, a fim de evitar danos na seringa pré-cheia de solvente.

Para a sua conveniência, o medicamento pode ser retirado destas condições de conservação durante um único período máximo de 3 meses à temperatura ambiente (até 25°C). No final deste período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento não pode voltar a ser refrigerado, devendo ser ou utilizado ou eliminado. Registe na embalagem exterior de ReFacto AF a data em que foi retirado do frigorífico e colocado à temperatura ambiente (até 25°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser utilizada no prazo de 3 horas.

A solução será límpida a ligeiramente opalescente e incolor. Não utilize este medicamento se verificar que a solução está turva ou contém partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ReFacto AF

- A substância ativa é o moroctocog alfa (fator VIII de coagulação recombinante). Cada frasco para injetáveis de ReFacto AF contém nominalmente 250, 500, 1000 ou 2000 UI de moroctocog alfa.
- Os outros componentes são sacarose, cloreto de cálcio di-hidratado, L-histidina, polissorbato 80 e cloreto de sódio (ver secção 2 “ReFacto AF contém sódio”). O solvente para reconstituição, solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), é também fornecido.
- Depois de reconstituído com o solvente fornecido, solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), cada frasco para injetáveis contém 62,5; 125; 250; ou 500 UI de moroctocog alfa, respetivamente (com base na dosagem de moroctocog alfa i.e., 250, 500, 1000 ou 2000 UI), por 1 ml da solução injetável preparada.

Qual o aspeto de ReFacto AF e conteúdo da embalagem

ReFacto AF é fornecido com o pó para injetável em frasco para injetáveis de vidro e um solvente numa seringa pré-cheia.

A embalagem contém:

- 1 frasco para injetáveis de moroctocog alfa com 250, 500, 1000 ou 2000 UI de pó
- 1 seringa pré-cheia de solvente, 4 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para reconstituição, com um êmbolo
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis estéril
- 1 sistema de perfusão estéril
- 2 compressas com álcool
- 1 adesivo
- 1 penso de gaze

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

moroctocog alfa (fator VIII de coagulação recombinante humano)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ReFacto AF e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ReFacto AF
3. Como utilizar ReFacto AF
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ReFacto AF
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ReFacto AF e para que é utilizado

ReFacto AF contém a substância ativa moroctocog alfa, o fator VIII de coagulação humano. O fator VIII é necessário para que o sangue forme coágulos e para estancar as hemorragias. Nos doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) este fator está em falta ou não atua adequadamente.

ReFacto AF é utilizado para o tratamento e prevenção das hemorragias (profilaxia) em adultos e crianças de todas as idades (incluindo recém-nascidos) com hemofilia A.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ReFacto AF

Não utilize ReFacto AF

- se tem alergia ao moroctocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do hamster.

Se não está seguro acerca disto, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar ReFacto AF

- se sentir reações alérgicas. Alguns dos sinais de reações alérgicas são dificuldade em respirar, falta de ar, inchaço, urticária, comichão, aperto no peito, respiração ruidosa e tensão arterial

baixa. A anafilaxia é uma reação alérgica grave que pode causar dificuldade em engolir e/ou respirar e vermelhidão ou inchaço da face e/ou mãos. Se ocorrer qualquer um destes sinais, suspenda a perfusão imediatamente e contacte o seu médico ou procure de imediato um serviço de urgência. No caso de reações alérgicas graves, deve considerar-se uma terapêutica alternativa.

- a formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com ReFacto AF, informe o seu médico imediatamente.
- se a hemorragia não estancar como esperado, contacte o seu médico ou procure de imediato um serviço de urgência.

Outros medicamentos e ReFacto AF

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ReFacto AF não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

ReFacto AF contém sódio

Após a reconstituição, ReFacto AF contém 1,27 mmol (ou 29 mg) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por seringa pré-cheia. Isto é equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Dependendo do seu peso corporal e da sua dose de ReFacto AF, poderá receber múltiplas seringas pré-cheias. Isto deve ser considerado se estiver a fazer uma dieta com baixo teor em sal.

3. Como utilizar ReFacto AF

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento com ReFacto AF deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia A. O seu médico vai decidir qual a dose de ReFacto AF que lhe irá ser administrada. Esta dose e a duração da administração dependem das suas necessidades individuais de terapêutica de substituição do fator VIII. ReFacto AF é administrado por injeção numa veia durante vários minutos. Os doentes ou respetivos cuidadores podem administrar injeções de ReFacto AF, desde que tenham recebido formação adequada.

Durante o tratamento, o seu médico poderá decidir alterar a dose de ReFacto AF que lhe vai ser administrada.

Consulte o seu médico antes de viajar. Deve levar consigo uma quantidade adequada de medicamento com fator VIII, antecipando as necessidades de tratamento em viagem.

Recomenda-se que, sempre que utilizar ReFacto AF, registre o nome do medicamento inscrito na cartongem e o número de lote do medicamento. Pode afixar um dos rótulos destacáveis da seringa pré-cheia no seu diário para documentar o número de lote ou para comunicar quaisquer efeitos indesejáveis.

Reconstituição e administração

Os procedimentos abaixo indicados são fornecidos como orientações para a reconstituição e administração de ReFacto AF em seringa pré-cheia. Os doentes devem seguir os procedimentos específicos de reconstituição e administração que lhes foram fornecidos pelos seus médicos.

ReFacto AF é administrado por perfusão intravenosa (IV) após reconstituição. A seringa pré-cheia é constituída por duas câmaras, uma câmara contém o pó liofilizado de ReFacto AF e outra câmara contém o solvente [solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)]. Nestas instruções, este dispositivo será referido como seringa pré-cheia.

Utilize apenas a seringa pré-cheia fornecida na embalagem para a reconstituição. Podem ser utilizadas para a administração outras seringas esterilizadas descartáveis.

ReFacto AF não deve ser misturado com outras soluções de perfusão.

Nota: Se precisar de utilizar mais do que uma seringa pré-cheia de ReFacto AF por perfusão, cada seringa deve ser reconstituída de acordo com as instruções específicas. Pode ser utilizada uma seringa de 10 cc ou uma seringa maior com adaptador *luer lock* (não incluída no kit) para retirar o conteúdo reconstituído de cada seringa (ver **Instruções adicionais**).

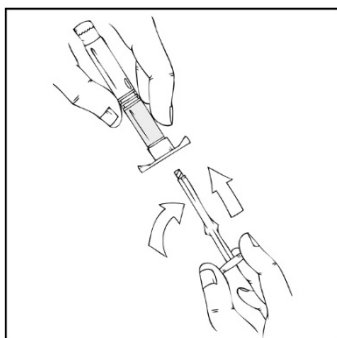
Preparação

1. Lave sempre as mãos antes de realizar os seguintes procedimentos.
2. Deve utilizar-se uma técnica assética (limpa e isenta de micróbios) durante o processo de reconstituição.
3. Todos os componentes utilizados na reconstituição e administração deste medicamento devem ser utilizados logo que possível após a abertura dos seus recipientes esterilizados, para minimizar a exposição desnecessária ao ar.

Reconstituição

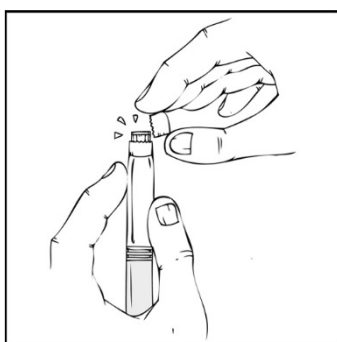
1. Espere que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente.
2. Retire o conteúdo do kit de ReFacto AF seringa pré-cheia e coloque-o numa superfície limpa, certificando-se que tem tudo o que necessita.
3. Segure a haste do êmbolo, como demonstrado na figura abaixo. Rode a haste do êmbolo com firmeza na abertura do resto da haste da seringa pré-cheia de ReFacto AF, empurrando e rodando com firmeza, no sentido dos ponteiros do relógio, até sentir resistência

(aproximadamente 2 voltas).



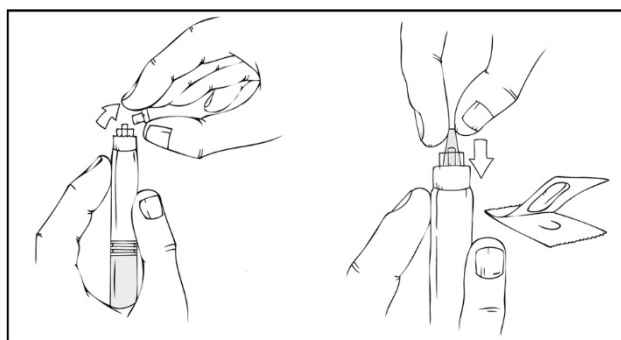
Ao longo do processo de reconstituição, é importante manter a seringa pré-cheia de ReFacto AF na vertical (com o pó branco sobre a solução clara) para evitar possíveis fugas.

4. Segurando a seringa pré-cheia na posição vertical, retire o selo branco inviolável, dobrando o selo da direita para a esquerda (ou com um movimento de balanço suave) para quebrar a perfuração da cápsula de fecho e expor a cápsula de fecho de borracha cinzenta da seringa pré-cheia de ReFacto AF.



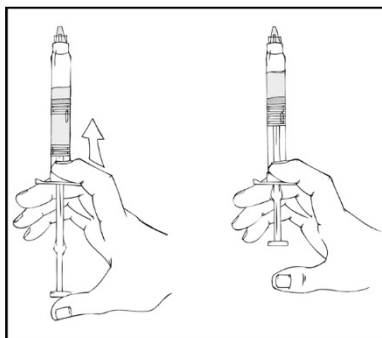
5. Retire a cápsula de fecho protetora estéril azul e ventilada da embalagem.

Enquanto continua a segurar a seringa pré-cheia de ReFacto AF na posição vertical, retire a cápsula de fecho de borracha cinzenta e substitua-a pela cápsula de fecho protetora azul ventilada. Esta cápsula de fecho ventilada tem pequenos orifícios que permitem a saída do ar de modo a evitar o aumento da pressão. Evite tocar na extremidade aberta da seringa ou na cápsula de fecho protetora azul ventilada.

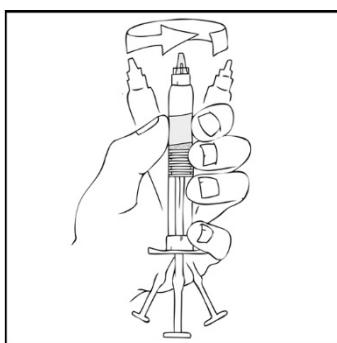


6. Empurre o êmbolo **devagar e suavemente**, até que os dois êmbolos se encontrem no interior da seringa pré-cheia e que todo o solvente seja transferido para a câmara superior contendo o pó de ReFacto AF.

Nota: De modo a evitar a saída de líquido pela ponta da seringa, não empurre o êmbolo com muita força.

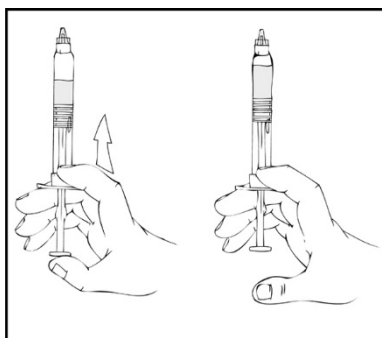


7. Com a seringa pré-cheia de ReFacto AF na posição vertical, agite **suavemente** várias vezes até o pó estar dissolvido.



Olhe para a solução final para verificar se existem partículas ou descoloração. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor. Rejeite a seringa pré-cheia se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.

8. Continuando a segurar a seringa pré-cheia de ReFacto AF na posição vertical, insira lentamente o êmbolo até que quase todo o ar seja retirado da câmara (superior).



ReFacto AF deve ser administrado no prazo de 3 horas após a reconstituição ou após tirar a cápsula de fecho de borracha cinzenta da seringa pré-cheia.

Se não vai utilizar a solução de ReFacto AF imediatamente, a seringa deve ser conservada na posição vertical, com a cápsula de fecho protetora azul ventilada colocada na seringa pré-cheia, até ao momento da perfusão. A solução reconstituída pode ser conservada à temperatura ambiente até 3 horas. Caso não a utilize no prazo de 3 horas, a solução deve ser eliminada.

Administração (Perfusão intravenosa)

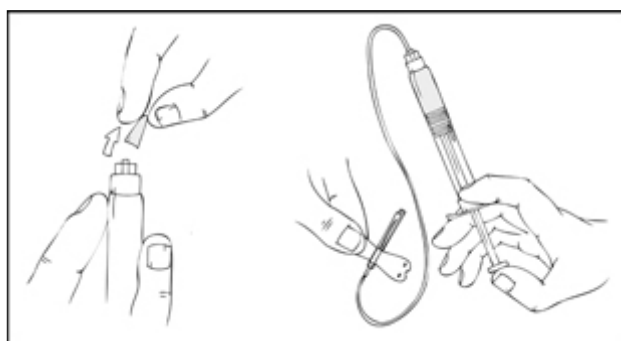
O seu médico ou outro profissional de saúde deve ensiná-lo a utilizar ReFacto AF. Depois de aprender

como fazer a autoadministração, pode seguir as instruções deste folheto informativo.

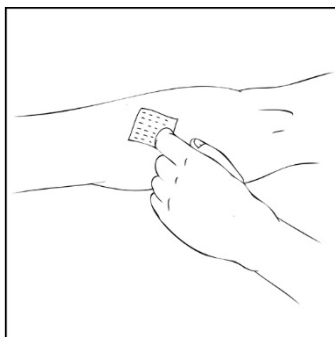
ReFacto AF é administrado por perfusão intravenosa (IV) após a reconstituição do pó com o solvente (cloreto de sódio 0,9%). Após a reconstituição e antes da administração ReFacto AF deve ser inspecionado quanto à presença de partículas e alteração da cor.

ReFacto AF deve ser administrado utilizando o sistema de perfusão incluído no kit, salvo indicação em contrário do seu médico ou outro profissional de saúde.

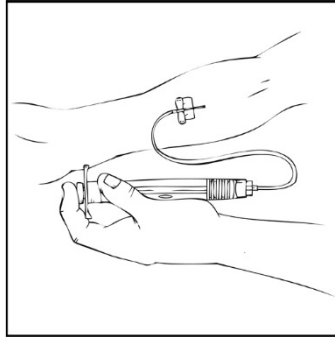
1. Retire a cápsula de fecho protetora azul ventilada e prenda firmemente o kit de perfusão intravenoso fornecido juntamente com a seringa pré-cheia de ReFacto AF.



2. Aplique o torniquete e prepare o local da injeção limpando bem a pele com a compressa com álcool fornecida no kit.



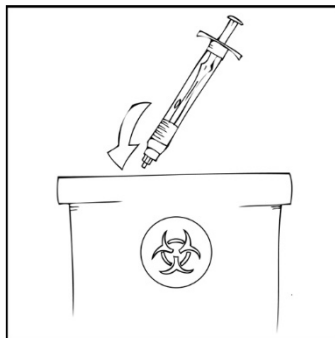
3. Retire a tampa protetora da agulha e insira a agulha do tipo borboleta do tubo do sistema de perfusão na sua veia, como indicado pelo seu médico ou outro profissional de saúde. Retire o torniquete. O medicamento ReFacto AF reconstituído deve ser injetado por via intravenosa durante vários minutos. O seu médico poderá alterar a taxa de perfusão (ritmo ou velocidade de administração) recomendada para tornar a perfusão mais confortável. Fale do procedimento de perfusão intravenosa com o seu médico ou outro profissional de saúde. Não tente fazer a autoperfusão a menos que tenha sido devidamente treinado.



ReFacto AF reconstituído não pode ser administrado no mesmo tubo ou recipiente com outros medicamentos.

4. Após a perfusão de ReFacto AF, retire o sistema de perfusão e elimine-o. A quantidade de medicamento que ficou no conjunto de perfusão não irá afetar o seu tratamento.

Nota: Coloque por favor toda a solução não utilizada, a seringa pré-cheia vazia, e o material médico utilizado num recipiente apropriado para eliminação de resíduos médicos, uma vez que estes materiais podem ferir os outros se não forem eliminados corretamente.



Recomenda-se que registre o número de lote descrito no rótulo da seringa pré-cheia de ReFacto AF cada vez que utilizar ReFacto AF. Pode utilizar os rótulos destacáveis da seringa pré-cheia de ReFacto AF para registar o número do lote.

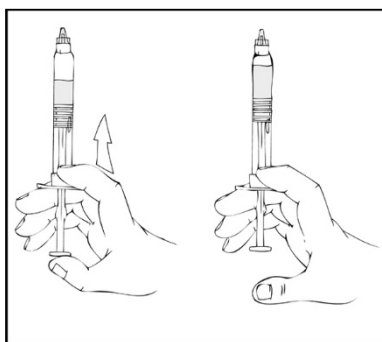
Instruções adicionais:

Reconstituição de várias seringas pré-cheias de ReFacto AF em seringa de 10 cc ou seringa com adaptador *luer lock* (seringa de 10 cc e seringa com adaptador *luer lock* não fornecidas)

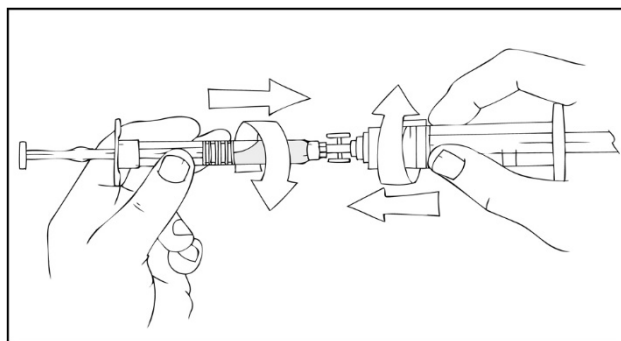
As instruções abaixo destinam-se à utilização de múltiplos kits de seringa pré-cheia de ReFacto AF com uma seringa de 10 cc ou uma seringa com adaptador *luer lock*.

1. Reconstituir todas as seringas pré-cheias de ReFacto AF de acordo com as instruções descritas acima, nas instruções de reconstituição (ver Reconstituição e Administração).

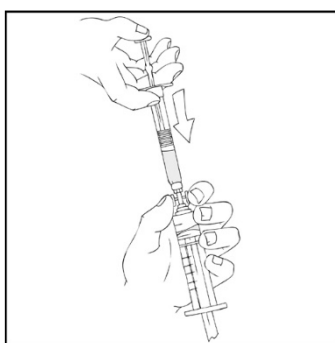
Segurando a seringa pré-cheia de ReFacto AF na posição vertical, insira lentamente o êmbolo até que quase todo o ar seja retirado da câmara que contém o medicamento.



2. Remova o conector da seringa *luer-luer* da embalagem (o conector e a seringa *luer-luer* não são fornecidos).
3. Adapte a seringa de 10 cc ou a seringa *luer lock* à extremidade aberta do conector da seringa e adapte a seringa pré-cheia de ReFacto AF à outra extremidade aberta na ponta oposta.



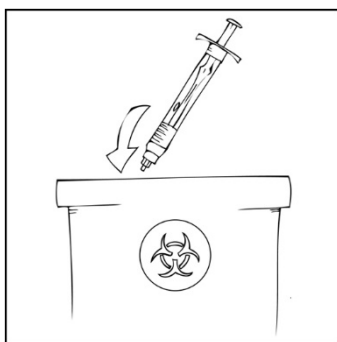
4. Com a seringa pré-cheia de ReFacto AF por cima, pressione lentamente o êmbolo até esvaziar o conteúdo para a seringa de 10 cc ou para a seringa com o adaptador *luer lock*.



5. Retire a seringa pré-cheia vazia de ReFacto AF e repita os procedimentos 3 e 4 para outras seringas reconstituídas.
6. Remova o conector da seringa *luer-luer* da seringa de 10 cc ou da seringa com o adaptador *luer lock* e prenda o sistema de perfusão, como descrito nas instruções de administração da seringa pré-cheia [ver Administração (Perfusão intravenosa)].

Nota: Coloque por favor toda a solução não utilizada, a seringa pré-cheia vazia, e o material médico utilizado num recipiente apropriado para eliminação de resíduos médicos, uma vez que estes materiais

podem ferir os outros se não forem eliminados corretamente.



Se utilizar mais ReFacto AF do que deveria

Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar ReFacto AF

Não interrompa a utilização de ReFacto AF sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas graves** (anafiláticas), a perfusão **tem de ser interrompida imediatamente**. Tem de **contactar o seu médico imediatamente** se ocorrer qualquer um dos sintomas iniciais de reações alérgicas:

- erupção na pele, urticária, bolhas, comichão generalizada
- inchaço dos lábios e língua
- dificuldade em respirar, respiração ruidosa, sensação de aperto no peito
- sensação de mal-estar geral
- tonturas e perda de consciência

Os sintomas graves, tais como dificuldade em respirar e (quase) desmaio, requerem tratamento de emergência imediato. As reações alérgicas súbitas graves (anafiláticas) são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

Desenvolvimento de inibidores

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- desenvolvimento de inibidores em doentes sem tratamento anterior com medicamentos contendo fator VIII
- dor de cabeça
- tosse
- dor nas articulações
- febre

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorragias
- tonturas
- diminuição do apetite, diarreia, vômitos, dor de estômago, náuseas
- urticária, erupção na pele, comichão
- dor muscular
- arrepios, reação no acesso venoso do cateter
- alguns testes sanguíneos podem demonstrar um aumento de anticorpos contra o fator VIII

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- desenvolvimento de inibidores em doentes que foram tratados anteriormente com medicamentos contendo fator VIII (cerca de 1 em 100 pessoas)
- reação alérgica grave
- dormência, sonolência, alteração do paladar
- dor no peito, batimentos rápidos do coração, palpitações
- tensão arterial baixa, dor e vermelhidão nas veias associado à coagulação do sangue, rubor
- falta de ar
- sudação excessiva
- fraqueza, reação no local da injeção, incluindo dor
- aumento ligeiro das enzimas cardíacas
- aumento das enzimas do fígado, aumento da bilirrubina

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ReFacto AF

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C). Não congelar, a fim de evitar danos na seringa pré-cheia.

Para a sua conveniência, o medicamento pode ser retirado destas condições de conservação durante um único período máximo de 3 meses à temperatura ambiente (até 25°C). No final deste período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento não pode voltar a ser refrigerado, devendo ser ou utilizado ou eliminado. Registe na embalagem exterior de ReFacto AF seringa pré-cheia a data em que foi retirado do frigorífico e colocado à temperatura ambiente (até 25°C).

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Utilizar a solução reconstituída no prazo de 3 horas após a reconstituição ou após tirar a cápsula de fecho de proteção cinzenta.

A solução será límpida a ligeiramente opalescente e incolor. Não utilize este medicamento se verificar que a solução está turva ou contém partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ReFacto AF

- A substância ativa é o moroctocog alfa (fator VIII de coagulação recombinante). Cada seringa pré-cheia de ReFacto AF contém nominalmente 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de moroctocog alfa.
- Na seringa pré-cheia de ReFacto AF é incluído o solvente [solução para injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)] para reconstituição do moroctocog alfa.
- Os outros componentes são sacarose, cloreto de cálcio di-hidratado, L-histidina, polissorbato 80 e cloreto de sódio (ver secção 2 “ReFacto AF contém sódio”).
- Depois de reconstituído com o solvente fornecido [solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)], a solução para injetável contém 62,5; 125; 250; 500 ou 750 UI de moroctocog alfa por ml, respetivamente (com base na dosagem de moroctocog alfa i.e., 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI).

Qual o aspeto de ReFacto AF e conteúdo da embalagem

ReFacto AF é fornecido como um pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia que contém o pó de ReFacto AF no topo da câmara e solvente [solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)] na parte inferior da câmara.

A embalagem contém:

- 1 seringa pré-cheia contendo 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de pó de moroctocog alfa, e 4 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para reconstituição, como solvente.
- 1 êmbolo de borracha
- 1 cápsula de fecho protetora estéril azul e ventilada
- 1 sistema de perfusão estéril
- 2 compressas com álcool
- 1 adesivo
- 1 penso de gaze

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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