Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

HAEMATE P 500 UI / 1200 UI
polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione
HAEMATE P 1000 UI / 2400 UI
polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione

Fattore VIII umano della coagulazione
Fattore von Willebrand umano

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è HAEMATE P e a cosa serve

HAEMATE P appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati emostatici o antiemorragici utilizzati per bloccare i sanguinamenti. Questo medicinale contiene come principi attivi il fattore VIII della coagulazione umano e il fattore von Willebrand umano ottenuti dalla parte liquida del sangue (plasma). Questi due fattori sono coinvolti nel processo di coagulazione del sangue.

HAEMATE P è indicato per la prevenzione ed il trattamento di sanguinamenti a causa di:
- deficit congenito del fattore VIII nel sangue (emofilia A), carenza acquisita di questo fattore o produzione di sostanze che ostacolano l'azione del fattore VIII (anticorpi anti-fattore VIII o inibitori);
- ridotti livelli del fattore di von Willebrand nel sangue (malattia di von Willebrand), in seguito ad interventi chirurgici quando il solo trattamento con desmopressina non è efficace o è controindicato.

Haemate P contiene sia FVIII che VWF. Se ha l'emofilia A il medico Le prescriverà Haemate P specificando il numero di unità di FVIII di cui Lei ha bisogno. Se Lei ha la malattia di von Willebrand, il medico le prescriverà Haemate P specificando il numero di unità di FVW di cui Lei ha bisogno.

2. Cosa deve sapere prima di usare HAEMATE P

Non usi HAEMATE P
- se è allergico al fattore VIII della coagulazione umano, al fattore von Willebrand umano o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Tracciabilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si raccomanda vivamente che, ogni qualvolta venga somministrato Haemate P, siano registrati il nome e il numero di lotto del medicinale al fine di mantenere traccia del lotto utilizzato.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare HAEMATE P.

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Haemate P non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.
Inoltre, durante il trattamento con HAEMATE P il medico effettuerà dei regolari controlli per verificare se il suo organismo ha prodotto delle sostanze che ostacolano l'azione del fattore von Willebrand (anticorpi neutralizzanti o inibitori), soprattutto se soffre di una forma grave della mancanza del fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand di Tipo 3).

In entrambi i casi e se presenta elevati livelli di queste sostanze inibitrici, il trattamento con HAEMATE P potrebbe non essere efficace e sono necessarie terapie alternative.

Se soffre della mancanza del fattore di von Willebrand (malattia di von Willebrand), questo medicinale può causare la formazione di coaguli di sangue nelle vene (episodi trombotici, embolia polmonare), soprattutto se:
- deve sottoporsi o ha subito recentemente un intervento chirurgico (periodo perioperatorio, in particolare in assenza di tromboprofilassi);
- si è alzato troppo presto dopo essere stato immobilizzato a letto (mobilizzazione precoce);
- è obeso;
- le sono state somministrate dosi elevate di questo medicinale;
- soffre di cancro;
- presenta un aumento eccessivo dei livelli di fattore VIII nel sangue, soprattutto se usa questo medicinale per molto tempo.

Il medico la terrà sotto attento controllo per valutare tempestivamente la comparsa dei primi segni dovuti alla formazione di coaguli di sangue nelle vene (Vedere il paragrafo "Possibili effetti indesiderati").

Come per altri medicinali ottenuti dalla parte liquida del sangue (origine plasmatica) somministrati per iniezione in vena (via endovenosa), si possono verificare reazioni allergiche (ipersensibilità) che si manifestano con i seguenti sintomi:
- irritazione della pelle (orticaria) che può diffondersi a tutto il corpo (orticaria generalizzata);
- senso di costrizione al petto (toracico);
- difficoltà a respirare (dispnea);
- abbassamento della pressione del sangue (ipotensione);
- grave reazione allergica (anafilassi);
- shock.

Se presenta questi sintomi, interrompa immediatamente il trattamento e si rivolga al medico che adotterà una terapia adeguata.

Se lei è a conoscenza di avere patologie cardiache o di essere a rischio di patologie cardiache, informi il medico o il farmacista.

Se lei è portatore di un dispositivo per accesso venoso centrale (DAVC), il suo medico dovrà considerare il rischio di complicanze DAVC-correlate, tra le quali: infezioni locali, batteri nel sangue (batteriemia) e la formazione di coaguli nel vaso sanguigno (trombosi) dove è inserito il catetere.

<u>Sicurezza virale</u>

Per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano si adottano determinate misure di sicurezza, per prevenire la trasmissione di infezioni al paziente. Le misure di sicurezza comprendono:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- la selezione accurata dei donatori;
- l'analisi di ogni donazione e del pool di plasma (insieme di più donazioni) per verificare l'eventuale presenza di virus/infezioni;
- l'inclusione di processi di lavorazione del sangue e del plasma, in grado di inattivare o rimuovere virus.

Nonostante queste misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio di trasmissione di infezioni non può essere mai escluso completamente.
Questo vale anche per virus o altri tipi di agenti infettivi, emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro lipidico, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e contro alcuni virus senza involucro come il virus dell'epatite A (HAV). Queste misure sono invece di efficacia limitata nei confronti del parvovirus B19 che può causare gravi infezioni soprattutto se è in stato di gravidanza, se ha problemi al sistema immunitario (pazienti con immunodeficienza) o se presenta qualche tipo di anemia (per esempio anemia falciforme o anemia emolitica).

Se le vengono somministrati regolarmente o in maniera ripetuta medicinali ottenuti dalla parte liquida del sangue (plasma), il medico può raccomandarle un'opportuna vaccinazione contro l'epatite A, e B.

Bambini e adolescenti
Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Altri medicinali e HAEMATE P
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non sono note interazioni tra HAEMATE P e altri medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con HAEMATE P.
In considerazione della rarità dell'occorrenza dell'emofilia A nella donna, non sono disponibili esperienze riguardanti l'impiego di Fattore VIII in gravidanza e nell'allattamento.
Non sono disponibili studi clinici concernenti la terapia sostitutiva con VWF durante la gravidanza o l'allattamento.
Pertanto FVIII e VWF devono essere impiegati durante la gravidanza e l'allattamento solo nei casi di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

HAEMATE P contiene sodio

Haemate P 500 U.I. / 1200 U.I. contiene 35 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino, equivalente all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto.
Haemate P 1000 U.I. / 2400 U.I. contiene 70 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino, equivalente al 3,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come usare HAEMATE P

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento con questo medicinale deve essere effettuato sotto lo stretto controllo di un medico specialista nel trattamento dell'emofilia.

Il medico stabilirà la dose adatta a lei e la durata del trattamento in base ai livelli di fattore VIII e di fattore von Willebrand nel sangue, dal sito e dall'entità del sanguinamento e in base alle sue condizioni di salute.

Dopo la somministrazione del medicinale, il medico la terrà sotto osservazione per monitorare l'eventuale comparsa di reazioni allergiche (Vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se usa questo medicinale per molto tempo si può verificare un aumento eccessivo dei livelli di fattore VIII (Vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Pertanto, dopo 24-48 ore di trattamento, il medico valuterà la necessità di ridurre la dose o di aumentare l'intervallo di tempo tra le somministrazioni.

Uso nei bambini
Per il trattamento dell'emofilia A, non sono disponibili dati sull'uso del medicinale nei bambini.
Per il trattamento della malattia di von Willebrand, la dose sarà stabilita dal medico sulla base del peso corporeo seguendo le stesse indicazioni per l'uso negli adulti.

Se usa più HAEMATE P di quanto deve
Le conseguenze di un uso eccessivo del prodotto non sono note.
Se pensa che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di questo medicinale avverta immediatamente il medico o si rivolga al più vicino ospedale.
Tuttavia, se ha preso più HAEMATE P del dovuto, informi subito il medico o il farmacista.
Lei deve sapere che se le vengono somministrate dosi elevate di questo medicinale si può verificare la formazione di coaguli di sangue nelle vene (rischio trombotico).

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Molto rari (possono interessare fino a 1 su 10.000 persone):
- produzione di sostanze che ostacolano l'azione del fattore von Willebrand, soprattutto se soffre di una forma grave di malattia di von Willebrand (di Tipo 3). In tal caso lei deve essere attentamente monitorato per verificare la formazione di questi inibitori;
- febbre;
- reazioni allergiche (ipersensibilità) che comprendono:
  - gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola dovuto ad accumulo di liquidi che può causare difficoltà nella deglutizione e nella respirazione (angioedema);
  - sensazione di bruciore e di puntura nel sito dell'iniezione;
  - brividi;
  - aumento del flusso di sangue al viso e al collo con sensazione di calore (flush);
  - irritazione della pelle (orticaria) anche diffusa a tutto il corpo (orticaria generalizzata);

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- mal di testa (cefalea);
- abbassamento della pressione del sangue (ipotensione);
- letargia, sensazione di stanchezza;
- nausea;
- aumento dei battiti del cuore (tachicardia);
- senso di costrizione al petto (toracico);
- formicolio;
- vomito;
- difficoltà a respirare (dispnea);
- grave reazione allergica (anafilassi grave) incluso lo shock in singoli casi;

- formazione di coaguli nel sangue (trombosi), nelle vene (trombosi venosa profonda) o in organi come i polmoni (embolia polmonare), specialmente se lei ha fattori di rischio noti o se è affetto da malattia di Von Willebrand e riceve prodotti a base di complesso di FVIII contenente VWF, manifestando titoli plasmatici elevati di FVIII:C (Vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Frequenza non nota (la cui frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili):
- aumento del volume di sangue in circolo (ipervolemia). In tal caso il medico la terrà sotto attento controllo per osservare i primi sintomi di questo aumento, soprattutto se le vengono somministrate dosi elevate o ripetute frequentemente, perché il suo organismo ha prodotto sostanze che neutralizzano l'effetto del medicinale (i cosiddetti inibitori) e se deve essere sottoposto o è stato sottoposto ad un intervento chirurgico;
- distruzione dei globuli rossi (emolisi), soprattutto se il suo gruppo sanguigno è A, B o AB. In tal caso il medico controllerà le sue analisi del sangue;
- trasmissione di virus e altri microrganismi che possono causare malattie (patogeni) (Vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.
Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare HAEMATE P

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad.".La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C e nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.Se la soluzione ricostituita non viene somministrata immediatamente deve essere utilizzata entro 3 ore.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene HAEMATE P

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

HAEMATE P 500 UI / 1200 UI polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione
- I principi attivi sono fattore VIII (FVIII:C) da plasma umano e fattore von Willebrand (VWF:RCo).
- Un flaconcino di polvere contiene 500 U.I. di fattore VIII e 1200 U.I. di fattore von Willebrand. Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, HAEMATE P 500 contiene:
    - approssimativamente 50 U.I. per ml (500 U.I./10 ml) di fattore VIII;
    - approssimativamente 120 U.I. per ml (1200 U.I./10 ml) di fattore von Willebrand.
- Gli altri componenti sono:
    - flaconcino di polvere: albumina umana, acido aminoacetico, sodio cloruro, sodio citrato, sodio idrossido o acido cloridrico (in piccole quantità per la correzione del pH);
    - flaconcino di solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

HAEMATE P 1000 UI / 2400 UI polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione
- I principi attivi sono fattore VIII (FVIII:C) da plasma umano e fattore von Willebrand (VWF:RCo). Un flaconcino di polvere contiene 1000 U.I. di fattore VIII e 2400 U.I. di fattore von Willebrand. Dopo ricostituzione con 15 ml di acqua per preparazioni iniettabili HAEMATE P 1000 contiene:
    - approssimativamente 66,6 U.I. per ml (1000 U.I./15 ml) di fattore VIII;
    - approssimativamente 160 U.I. per ml (2400 U.I./15 ml) di fattore von Willebrand.
- Gli altri componenti sono:
    - flaconcino di polvere: albumina umana, acido aminoacetico, sodio cloruro, sodio citrato, sodio idrossido o acido cloridrico (in piccole quantità per la correzione del pH);
    - flaconcino di solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di HAEMATE P e contenuto della confezione

HAEMATE P 500 UI / 1200 UI polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione
Scatola contenente: 1 Flaconcino di polvere, 1 Flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili da 10 ml, 1 Sistema di travaso con filtro 20/20 - Mix2Vial, Set di somministrazione (scatola interna): 1 Siringa monouso da 10 ml senza ago, 1 Set per infusione, 2 Tamponi imbevuti di alcool, 1 cerotto non sterile.

HAEMATE P 1000 UI / 2400 UI polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione
Scatola contenente: 1 Flaconcino di polvere, 1 Flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili da 15 ml, 1 Sistema di travaso con filtro 20/20 - Mix2Vial, Set di somministrazione (scatola interna): 1 Siringa monouso da 20 ml senza ago, 1 Set per infusione, 2 Tamponi imbevuti di alcool, 1 cerotto non sterile.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
CSL Behring GmbH – Emil-von-Behring-Str. 76 – D-35041 Marburg – Germania

Rappresentante per l'Italia
CSL Behring S.p.A. – Viale del Ghisallo, 20 - 20151 Milano – Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il Aprile 2022

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego

Emofilia A
La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII e, sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di FVIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto, di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

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

Malattia di von Willebrand
Esiste il rischio che si verifichino episodi trombotici, inclusa embolia polmonare, in particolare in quei pazienti in cui sono noti fattori di rischio clinico o laboratoristico (ad esempio, nel periodo perioperatorio, in particolare in assenza di tromboprofilassi, o di mobilizzazione precoce, in casi di obesità, di sovradosaggio di HAEMATE P, di cancro). Pertanto, i pazienti a rischio devono essere monitorati per accertare l'insorgenza dei primi segni di trombosi. Se è il caso, deve essere instaurato un regime di profilassi contro il tromboembolismo venoso, in conformità alle vigenti raccomandazioni.

In caso di impiego di prodotti contenenti fattore VIII e VWF, il medico curante deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del livello di FVIII:C. I pazienti che ricevono prodotti contenenti FVIII:C e VWF:RCo, devono essere attentamente monitorati per evitare un eccessivo aumento dei livelli plasmatici di FVIII:C, con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici.

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di Tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). Se non vengono raggiunti i livelli attesi di attività di VWF:RCo nel plasma o se la dose necessaria somministrata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, sarà opportuno effettuare un test appropriato in modo da accertare l'eventuale presenza di inibitori del VWF. Nei pazienti con un alto titolo di inibitori, la terapia può rivelarsi inefficace e sarà opportuno prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Posologia

Emofilia A

Monitoraggio del trattamento
Nel corso del trattamento, si consiglia un'appropriata determinazione dei livelli di fattore VIII per individuare la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. Singoli pazienti possono presentare variabilità nella propria risposta al fattore VIII, raggiungendo diversi livelli di recupero in vivo e manifestando differenti emivite. I dosaggi in base al peso corporeo possono richiedere un adattamento in pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso il controllo dei parametri della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII. Vedere anche il paragrafo 2.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La posologia e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza di Fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di UI di FVIII: C specificato.

Il numero delle unità di Fattore VIII da somministrare è espresso in Unità Internazionali (U.I.), con riferimento allo standard attualmente vigente dell'OMS (WHO) per prodotti di Fattore VIII concentrato. L'attività di Fattore VIII nel plasma è espressa in percentuale (relativa al plasma umano normale) o preferibilmente in U.I. (in conformità allo Standard Internazionale per il Fattore VIII nel plasma).
Una unità internazionale di attività di Fattore VIII è equivalente alla quantità di Fattore VIII in un ml di plasma umano normale.
Il calcolo della dose necessaria di Fattore VIII è basato sul dato empirico che 1 U.I. di Fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività di fattore VIII nel plasma di circa il 2% dell'attività normale (2 U.I./dl). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore VIII [% o U.I./dl] x 0,5.

La dose e la frequenza della somministrazione devono sempre essere basate sull'efficacia clinica ottenuta nei singoli casi.
Nel caso dei seguenti episodi emorragici, l'attività del Fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o in U.I./dl). La tabella seguente può essere impiegata come riferimento per il dosaggio nel caso di eventi emorragici o di interventi chirurgici:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gravità dell'emorragia / Tipo di intervento chirurgico	Livello richiesto di Fattore VIII (% o U.I./dl)	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Emartro in fase iniziale, emorragie intramuscolari o della cavità orale.	20 – 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno fino a risoluzione dell'episodio emorragico o cicatrizzazione, come indicato dalla risoluzione del dolore.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30 – 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, fino alla risoluzione dell'evento.
Chirurgia		
Chirurgia minore, estrazioni dentarie incluse.	30 – 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Chirurgia maggiore	80 – 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di un'adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere una attività di Fattore VIII compresa tra il 30-60% (U.I./dl).

Per la profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono da 20 a 40 U.I. di Fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Se non si raggiungono i livelli plasmatici attesi di attività di Fattore VIII o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, i pazienti devono essere monitorati per verificare l'eventuale comparsa di inibitore del Fattore VIII. Nei pazienti con elevati livelli di inibitore, la terapia con Fattore VIII può rivelarsi non efficace per cui devono essere prese in considerazione altre misure terapeutiche. In questi casi, inoltre, il trattamento deve essere effettuato sotto la responsabilità di medici esperti nel trattamento dell'emofilia.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati clinici nei bambini.

Malattia di von Willebrand

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di UI di VWF:RCo specificato.

La somministrazione di 1 U.I./kg di VWF:RCo determina, in genere, un aumento del titolo di VWF:RCo in circolo pari a 0,02 U.I./ml (2%).

Devono essere conseguiti livelli di VWF:RCo > 0,6 U.I./ml (60%) e di FVIII:C > 0,4 U.I./ml (40%).

Di norma, per il conseguimento dell'emostasi si raccomanda la somministrazione di 40-80 U.I./kg di Fattore von Willebrand (VWF:RCo) e di 20-40 U.I. di FVIII:C/kg di peso corporeo.

La somministrazione di una dose iniziale di 80 U.I./kg di Fattore di von Willebrand può risultare necessaria soprattutto per pazienti con malattia di von Willebrand del Tipo 3: in questo caso, infatti, il mantenimento di titoli adeguati può richiedere il ricorso a dosi più elevate rispetto agli altri tipi di malattia di von Willebrand.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Prevenzione dell'evento emorragico in caso di intervento chirurgico o di grave episodio traumatico: per prevenire un eccessivo sanguinamento durante o dopo un intervento chirurgico, la somministrazione deve avvenire 1-2 ore prima dell'intervento stesso.

Dosi adeguate devono poi essere successivamente somministrate ogni 12-24 ore.
La dose da somministrare e la durata del trattamento dipendono dalla situazione clinica individuale, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

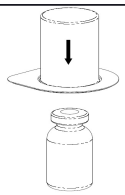
Quando si usano preparati contenenti Fattore VIII e Fattore von Willebrand il medico deve tenere presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C. Per evitare un aumento eccessivo di FVIII:C, dopo 24-48 ore di trattamento deve essere considerata l'opportunità di ridurre la dose e/o aumentare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni o utilizzare prodotti a base di VWF con un basso livello di FVIII..

Popolazione pediatrica
Nei bambini la dose è correlata al peso corporeo e, in genere, si seguono le stesse linee guida indicate per gli adulti. La frequenza delle somministrazioni deve sempre portare all'efficacia clinica del singolo caso.

Istruzioni per l'uso, la manipolazione e l'eliminazione
Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

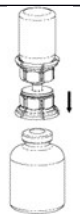
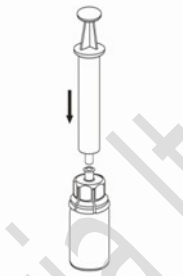
Istruzioni generali:
La soluzione si deve presentare chiara o leggermente opalescente. Dopo filtrazione/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito va ispezionato visivamente prima della somministrazione per controllare l'assenza di particelle o di decolorazioni. Anche se le istruzioni sotto riportate vengono seguite con cura non è raro che possano rimanere dei flocculi o particelle. Il filtro Mix2Vial, incluso nella confezione, rimuoverà tali particelle. Dopo la filtrazione non usare soluzioni torbide o che contengano flocculi o particelle. La filtrazione non influenza il calcolo finale del dosaggio.
Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.

Ricostituzione:
Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi di aver tolto i cappucci flip-off dei flaconi e che i tappi siano stati disinfettati con una soluzione antisettica e aspettare che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.

 1	1. Aprire la confezione di Mix2Vial, staccandone la chiusura. **Non rimuovere** il Mix2Vial dalla confezione.
 2	2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e **spingere** la parte blu terminale nel tappo del solvente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

 3	3. Togliere con prudenza la confezione dal set Mix2Vial tenendolo dal bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare soltanto la confezione esterna e non il set Mix2Vial.
 4	4. Posizionato in modo sicuro il flaconcino di Haemate P su un piano d'appoggio, capovolgere il flaconcino del solvente connesso con il set Mix2Vial e **spingere verso il basso** l'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente Haemate P. Automaticamente il solvente sarà trasferito nel flaconcino che contiene Haemate P.
 5	5. Trattenere con una mano il flaconcino di Haemate P con il set Mix2Vial, afferrare con l'altra mano il flaconcino del diluente e svitare il set nei suoi due componenti con cautela per evitare di produrre schiuma in eccesso quando Haemate P sarà sciolto. Eliminare il flaconcino del solvente con l'adattatore Mix2Vial collegato.
 6	6. Roteare gentilmente il flaconcino di Haemate P con l'adattatore trasparente fino a completa soluzione. Non scuotere il flaconcino.
 7	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino di Haemate P in verticale, collegare la siringa al set Mix2Vial e iniettare l'aria nel flaconcino di Haemate P.

Prelievo e somministrazione:

 8	8. Tenendo pressato lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e, risollevando lentamente lo stantuffo, aspirare il concentrato nella siringa.
	9. Dopo che tutto il concentrato è stato trasferito nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare il set Mix2Vial dalla siringa.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022

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

9	

Per l'iniezione di HAEMATE P si raccomanda l'impiego di siringhe di plastica monouso in quanto le superfici di vetro delle siringhe tendono a incepparsi con questo tipo di soluzioni.

Modo di somministrazione
Prima della somministrazione la preparazione ricostituita deve essere portata a temperatura ambiente o corporea. Iniettare lentamente per via endovenosa, ad una velocità confortevole per il paziente. Fare attenzione che non penetri sangue nella siringa contenente il prodotto. Una volta che il prodotto è trasferito in siringa deve essere usato immediatamente.

Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di dosi più elevate di Fattore VIII, si può procedere mediante infusione, trasferendo il prodotto ricostituito in un sistema per infusione appropriato.

La velocità di iniezione o di infusione non deve eccedere i 4 ml/minuto. Tenere sotto osservazione il paziente per la comparsa di qualsiasi reazione immediata. Nel caso abbia luogo una qualsiasi reazione correlabile con la somministrazione di HAEMATE, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Effetti indesiderati
È opportuno tenere sotto attento monitoraggio tutti i pazienti, allo scopo di osservare l'insorgenza dei primi segni di ipervolemia.
Inoltre, i pazienti con gruppi sanguigni A, B e AB devono essere monitorati per accertare la presenza di eventuali segni di emolisi intravascolare e/o di riduzione del valore dell'ematocrito.
I pazienti che ricevono prodotti contenenti FVIII:C e VWF:RCo, devono essere attentamente monitorati per evitare un eccessivo aumento dei livelli plasmatici di FVIII:C, con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare.

Incompatibilità
Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, solventi e diluenti, ad eccezione di quelli elencati nell'elenco degli eccipienti.

Validità
3 anni a 25°C

Dopo ricostituzione, il prodotto ha dimostrato stabilità chimico-fisica per 3 ore a temperatura ambiente (massimo +25°C).
Dal punto di vista microbiologico e visto che HAEMATE P non contiene conservanti, il prodotto ricostituito va usato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni prima del successivo utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore. Non si dovranno comunque superare le 3 ore di conservazione a temperatura ambiente.

Una volta che il prodotto viene aspirato in siringa deve essere utilizzato immediatamente.

Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/08/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).