

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ADVATE 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

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.
- 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È ADVATE E A CHE COSA SERVE

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE ADVATE

Non usi ADVATE

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

In caso di dubbi, consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

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 ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

ADVATE contiene sodio

Questo medicinale contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

3. COME USARE ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

$$\text{DOSE (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento di fattore VIII desiderato (\% del normale)} \times 0,5$$

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di Fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 0 a 18 anni di età)

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

In caso di **reazioni allergiche (anafilattiche) gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,

- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

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 persona 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 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

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

Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cefalea e febbre.

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

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, laringite, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, sudorazione eccessiva, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE ADVATE

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

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Durante il periodo di validità il flaconcino di polvere può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul flaconcino del prodotto, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (Fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro, trometamolo, polisorbato 80 e glutatione (ridotto).

Flaconcino di solvente: Acqua per preparazioni iniettabili 5 mL

Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Ciascuna confezione contiene un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Tel: +44(0)1256 894 959

e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Produttori

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

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

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Durante la preparazione della soluzione e la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Usare solo acqua per preparazioni iniettabili e i dispositivi per la ricostituzione e la preparazione forniti in ciascuna confezione di ADVATE. ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
 - Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento, come indicato dal simbolo: .
 - Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaoncino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25 °C).
 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.
 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piatta pulita.
 5. Aprire la confezione di Baxject II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
 7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaoncino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaoncino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaoncino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaoncino di polvere di ADVATE (Fig. c.).

8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.



Istruzioni per l'iniezione

Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei). Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa al BAXJECT II (Fig. d).
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (Fig. e).
3. Scollegare la siringa.
4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

Figura d

Figura e



Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Trattamento

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Gravità dell'emorragia/tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Ematoma in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematomi più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
<i>Minori</i> Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ADVATE 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

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.
- 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È ADVATE E A CHE COSA SERVE

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE ADVATE

Non usi ADVATE

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

In caso di dubbi, consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

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 ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

ADVATE contiene sodio

Questo medicinale contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

3. COME USARE ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

$$\text{DOSE (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento di fattore VIII desiderato (\% del normale)} \times 0,5$$

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di Fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 0 a 18 anni di età)

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

In caso di **reazioni allergiche (anafilattiche) gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,

- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

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 persona 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 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

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

Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cefalea e febbre.

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

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, laringite, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, sudorazione eccessiva, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE ADVATE

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

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Durante il periodo di validità il blister con il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul blister, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il blister con il prodotto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (Fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro, trometamolo, polisorbato 80 e glutatione (ridotto).

Flaconcino di solvente: Acqua per preparazioni iniettabili 5 mL

Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Tel: +44(0)1256 894 959

e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Produttori

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

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

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
 - Non usare il prodotto se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
 - Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).
 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Figura 1

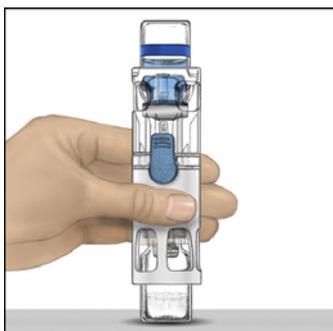


Figura 2

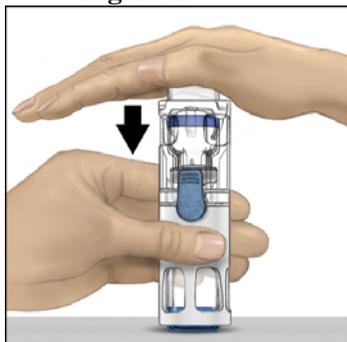
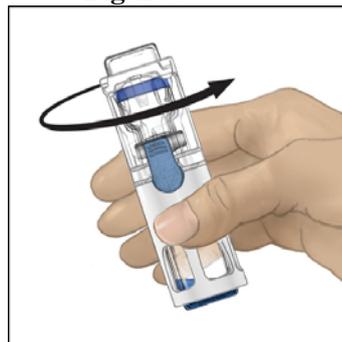


Figura 3



Istruzioni per l'iniezione

Durante la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
 - Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei). Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
1. Rimuovere il cappuccio blu dal sistema BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa al sistema BAXJECT III.
 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
 3. Scollegare la siringa.
 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Trattamento

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Gravità dell'emorragia/tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Ematoma in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematomi più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
<i>Minori</i> Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ADVATE 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

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.
- 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È ADVATE E A CHE COSA SERVE

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE ADVATE

Non usi ADVATE

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

In caso di dubbi, consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo

sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

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 ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

ADVATE contiene sodio

Questo medicinale contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Somministrazione errata di ADVATE

Si deve evitare la somministrazione errata (iniezione nell'arteria o al di fuori della vena), perché può provocare lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione e arrossamento.

3. COME USARE ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

$$\text{DOSE (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento di fattore VIII desiderato (\% del normale)} \times 0,5$$

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di Fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 0 a 18 anni di età)

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

A causa della diminuzione del volume di iniezione per ADVATE ricostituito in 2 mL, risulta ulteriormente ridotto il tempo disponibile per reagire a reazioni di ipersensibilità durante un'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito in 2 mL, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

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 persona 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 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

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

Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cefalea e febbre.

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

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, laringite, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, sudorazione eccessiva, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE ADVATE

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

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Durante il periodo di validità il flaconcino di polvere può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul flaconcino del prodotto, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (Fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1000 o 1500 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro, trometamolo, polisorbato 80 e glutatione (ridotto).

Flaconcino di solvente: Acqua per preparazioni iniettabili 2 mL

Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Ciascuna confezione contiene un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Tel: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Produttori

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

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

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Durante la preparazione della soluzione e la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Usare solo acqua per preparazioni iniettabili e i dispositivi per la ricostituzione e la preparazione forniti in ciascuna confezione di ADVATE. ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
 - Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento, come indicato dal simbolo: .
 - Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaconcino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25 °C).
 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.
 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piana pulita.
 5. Aprire la confezione di Baxject II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.

7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c.).
8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Figura a

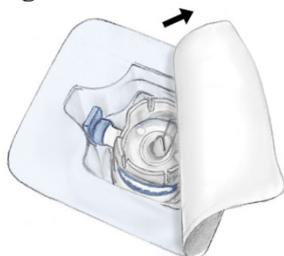


Figura b



Figura c



Istruzioni per l'iniezione

Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei). Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II (Fig. d).
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (Fig. e).
3. Scollegare la siringa.
4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

Figura d

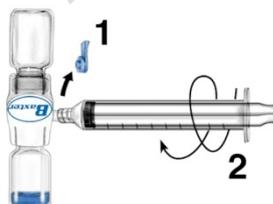
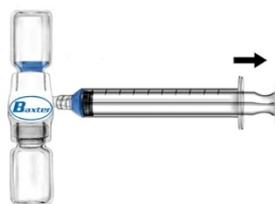


Figura e



Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Trattamento

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Gravità dell'emorragia/tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Ematoma in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematomi più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
<i>Minori</i> Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ADVATE 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADVATE 1500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

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.
- 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È ADVATE E A CHE COSA SERVE

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE ADVATE

Non usi ADVATE

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

In caso di dubbi, consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

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 ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera la capacità di guidare o usare macchinari.

ADVATE contiene sodio

Questo medicinale contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Somministrazione errata di ADVATE

Si deve evitare la somministrazione errata (iniezione nell'arteria o al di fuori della vena), perché può provocare lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione e arrossamento.

3. COME USARE ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia.

La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

$$\text{DOSE (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento di fattore VIII desiderato (\% del normale)} \times 0,5$$

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di Fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

Uso nei bambini e negli adolescenti (da 0 a 18 anni di età)

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

A causa della diminuzione del volume di iniezione per ADVATE ricostituito in 2 mL, risulta ulteriormente ridotto il tempo disponibile per reagire a reazioni di ipersensibilità durante un'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito in 2 mL, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise, deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

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 persona 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 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

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

Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cefalea e febbre.

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

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, laringite, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, sudorazione eccessiva, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE ADVATE

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

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Durante il periodo di validità il blister con il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul blister, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il blister con il prodotto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (Fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1000 o 1500 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro, trometamolo, polisorbato 80 e glutazione (ridotto).

Flaconcino di solvente: Acqua per preparazioni iniettabili 2 mL

Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Tel: +44(0)1256 894 959
e-mail: medinfoEMEA@shire.com

Produttori

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

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

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
 - Non usare il prodotto se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
 - Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).
 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Figura 1



Figura 2

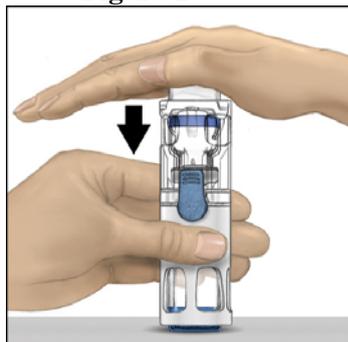
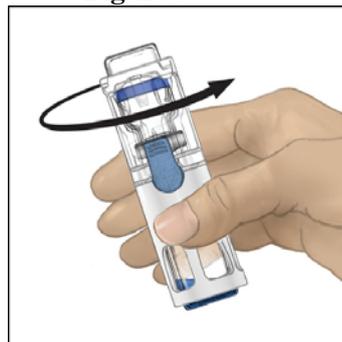


Figura 3



Istruzioni per l'iniezione

Durante la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.
Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
 - Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei).
Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
1. Rimuovere il cappuccio blu dal sistema BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa al sistema BAXJECT III.
 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
 3. Scollegare la siringa.
 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Trattamento

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Gravità dell'emorragia/tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Ematoma in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematomi più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
<i>Minori</i> Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).