

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 50 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a Cmax (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (Cmax - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove Cmax è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio

Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

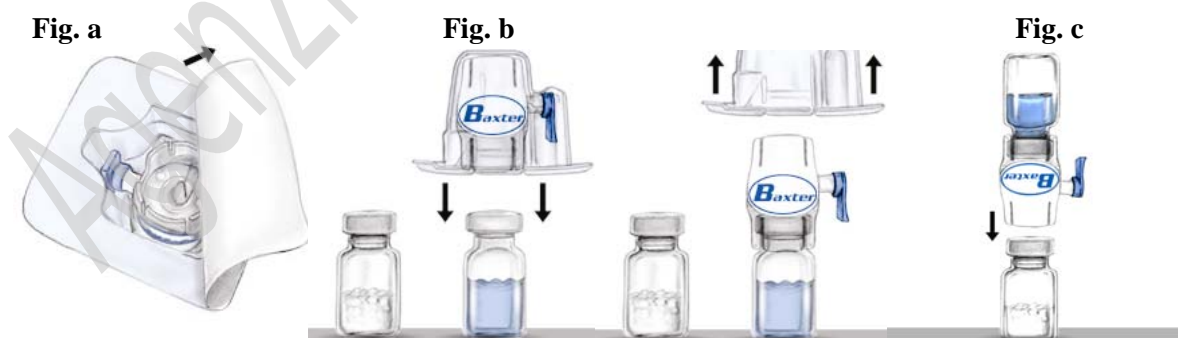
Dopo ricostituzione la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
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.

Fig. 1

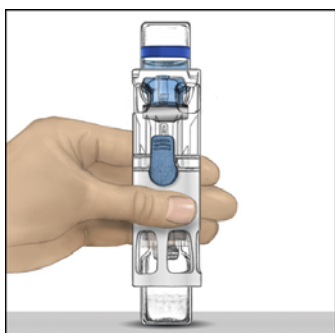


Fig. 2

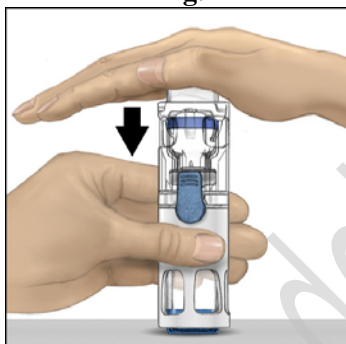
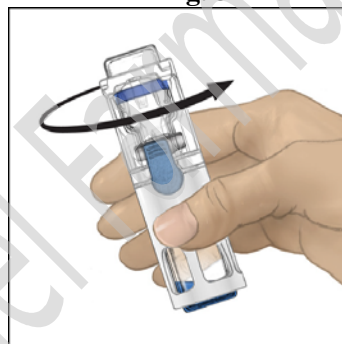


Fig. 3



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
 Industriestrasse, 67
 A- 1221 Vienna
 Austria

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

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 100 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
Esami diagnostici	Malessere	Non nota
	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'impresvisa diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 ° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilo, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a Cmax (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (Cmax - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove Cmax è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

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

Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

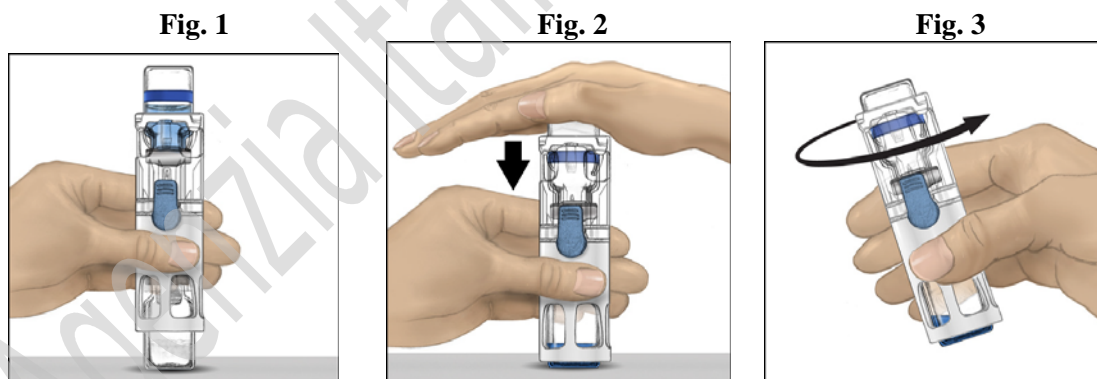
- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione.
 - Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 200 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso

il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
	Infiemmazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
Esami diagnostici	Malessere	Non nota
	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilo, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori

al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a Cmax (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (Cmax - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove Cmax è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo

Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

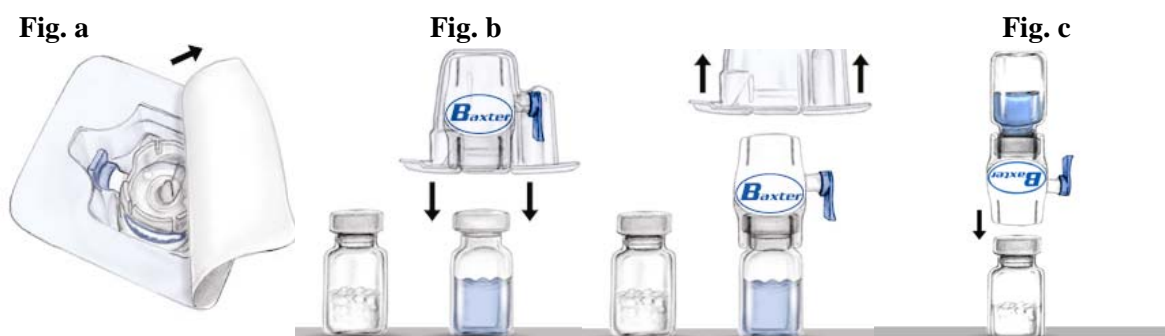
Dopo ricostituzione la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

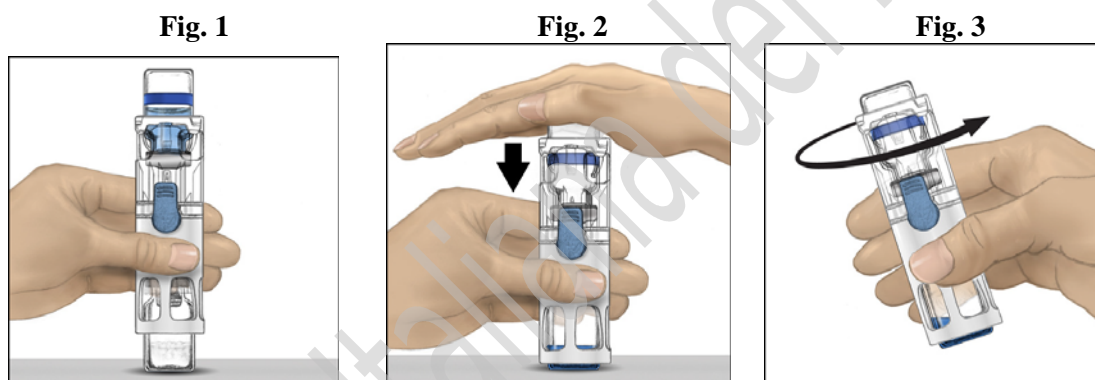
Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- 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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 300 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emarto 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilo, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio

Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

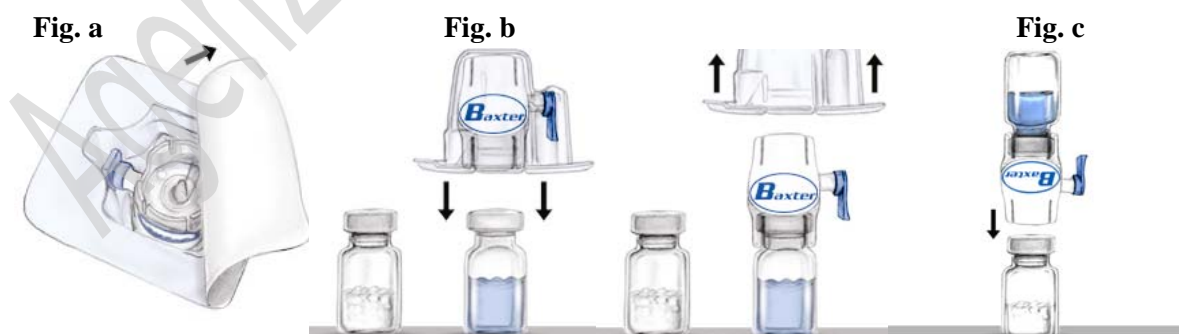
Dopo ricostituzione la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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 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 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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
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.

Fig. 1

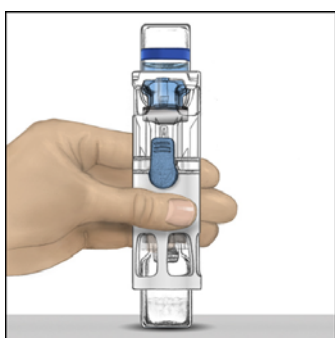


Fig. 2

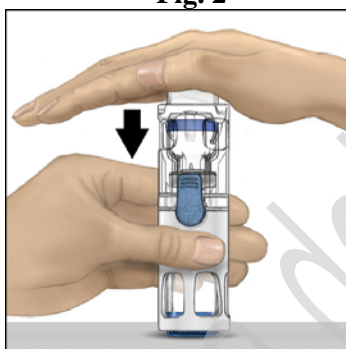
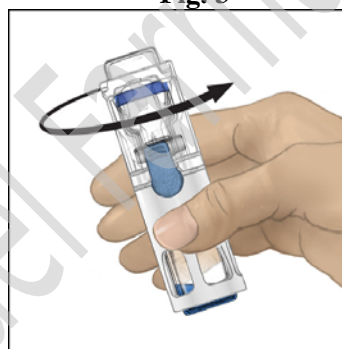


Fig. 3



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
 Industriestrasse, 67
 A- 1221 Vienna
 Austria

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

EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 2000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 400 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio

Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

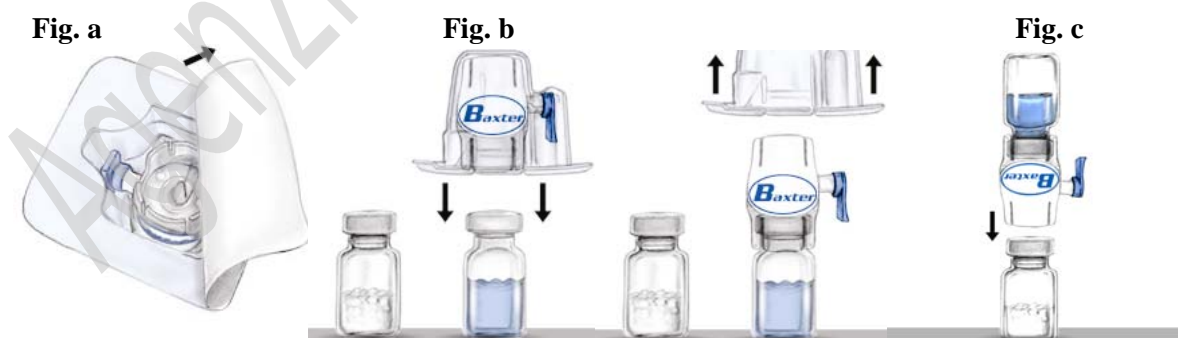
Dopo ricostituzione la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
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.

Fig. 1

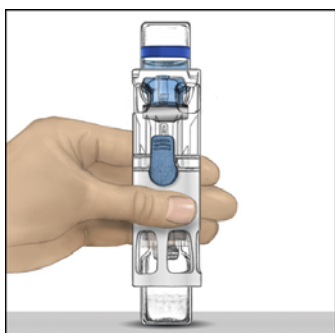


Fig. 2

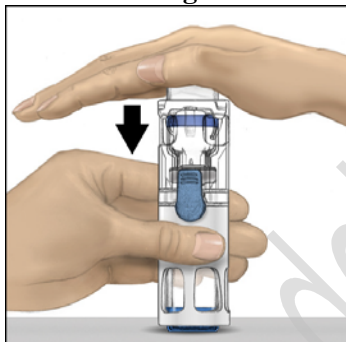
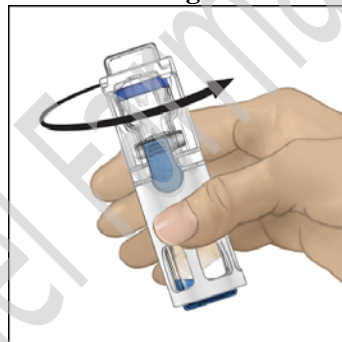


Fig. 3



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
 Industriestrasse, 67
 A- 1221 Vienna
 Austria

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

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004

Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 3000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 600 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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 cicatizzazione; 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^e	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 ° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilo, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ± 6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII $\geq 1\%$ nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori

al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale $\leq 2\%$). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale $<1\%$) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media \pm deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Emivita (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita ($t_{1/2}$) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo

Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

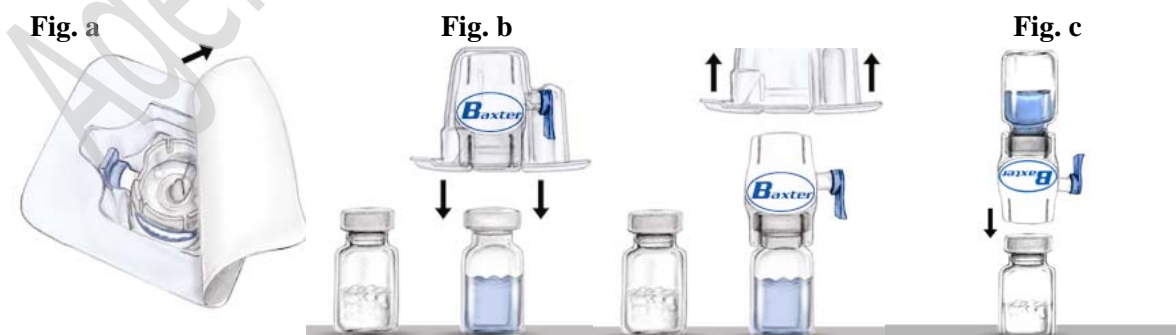
La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

Dopo ricostituzione la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.
Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

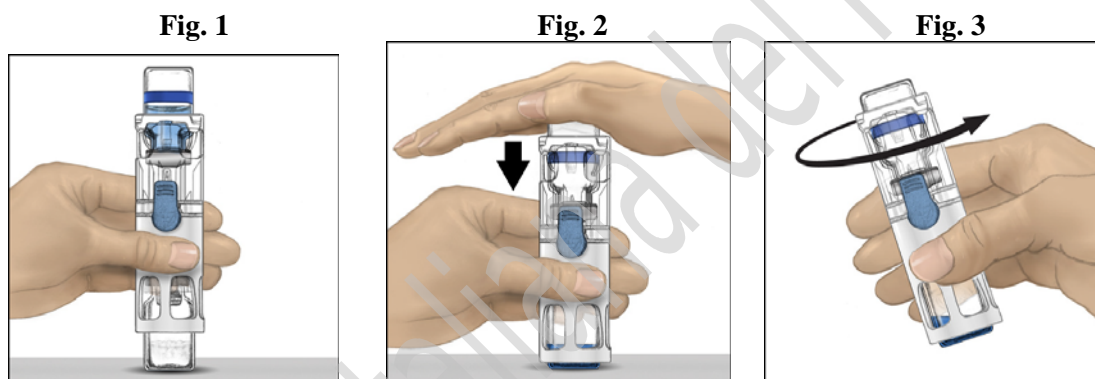
Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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 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 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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- 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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 125 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

A causa della diminuzione del volume di iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, se si verificano reazioni di ipersensibilità, c'è meno tempo per intervenire interrompendo l'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Somministrazione errata di ADVATE

Nel caso di ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, la somministrazione errata (endoarteriosa e paravenosa) può portare a lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione ed eritema.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 ° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi

transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ±6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ±6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII ≥1% nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale ≤ 2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Tabella 3 Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)					
Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Emivita (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t_{1/2}) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

Uno studio di tolleranza a livello locale su conigli ha mostrato che ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili è ben tollerato dopo la somministrazione endovenosa. Dopo la somministrazione endoarteriosa e paravenosa si è osservato un lieve arrossamento in sede di somministrazione. Tuttavia non si sono osservate modifiche istopatologiche avverse correlate a indicare la natura transitoria di tali manifestazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 2 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

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

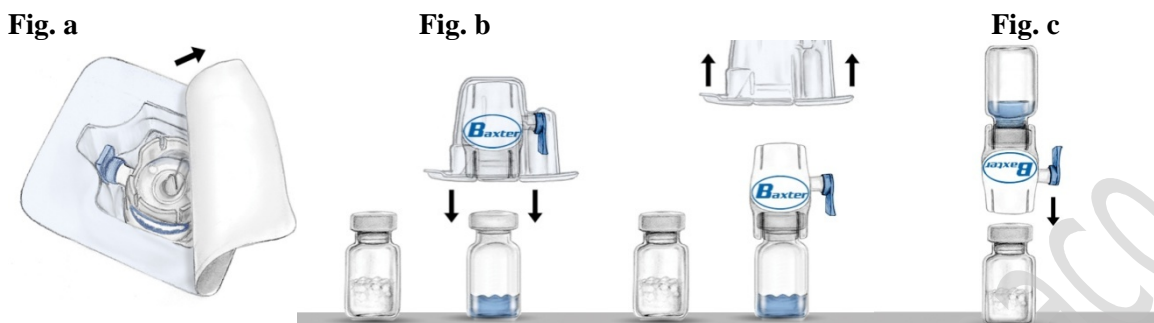
Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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 bianca attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c.).

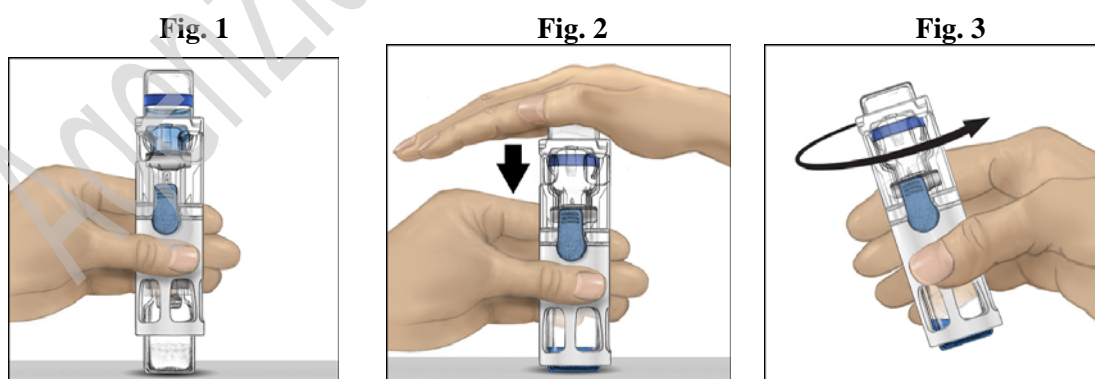
8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la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



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 250 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

A causa della diminuzione del volume di iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, se si verificano reazioni di ipersensibilità, c'è meno tempo per intervenire interrompendo l'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Somministrazione errata di ADVATE

Nel caso di ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, la somministrazione errata (endoarteriosa e paravenosa) può portare a lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione ed eritema.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una

tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ±6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ±6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII ≥1% nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale ≤ 2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Tabella 3 Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)					
Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Emivita (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t_{1/2}) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

Uno studio di tolleranza a livello locale su conigli ha mostrato che ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili è ben tollerato dopo la somministrazione endovenosa. Dopo la somministrazione endoarteriosa e paravenosa si è osservato un lieve arrossamento in sede di somministrazione. Tuttavia non si sono osservate modifiche istopatologiche avverse correlate a indicare la natura transitoria di tali manifestazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 2 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

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

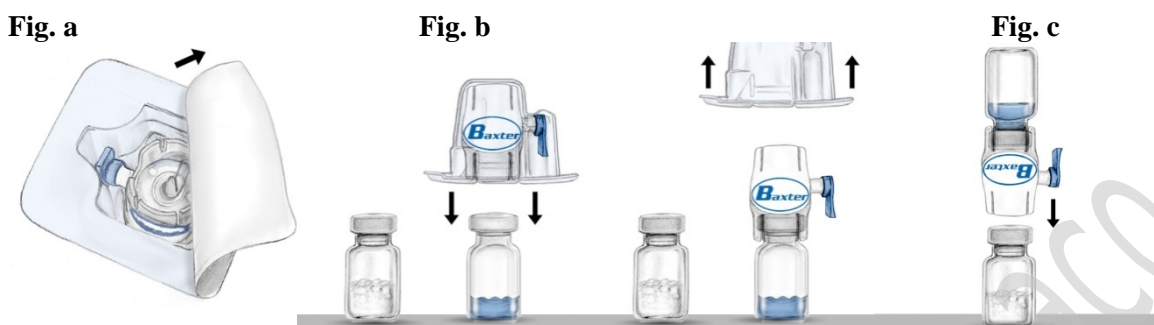
Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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).

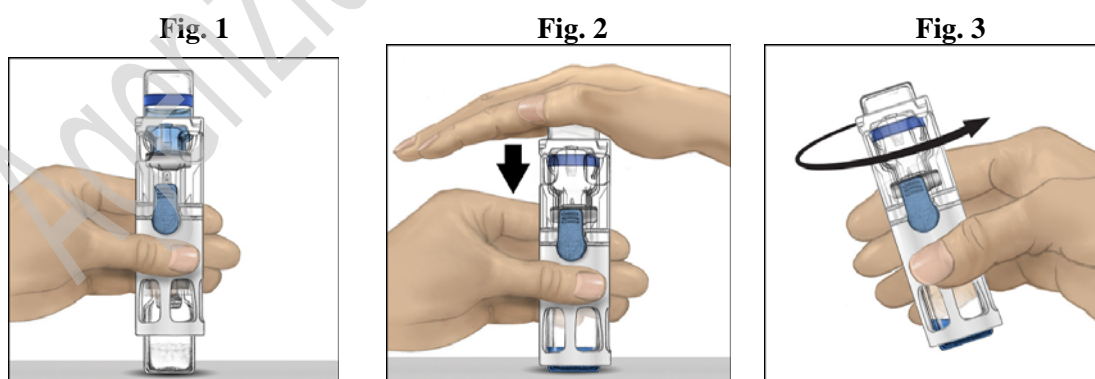
8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la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



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 500 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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 cicatizzazione; 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

A causa della diminuzione del volume di iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, se si verificano reazioni di ipersensibilità, c'è meno tempo per intervenire interrompendo l'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Somministrazione errata di ADVATE

Nel caso di ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, la somministrazione errata (endoarteriosa e paravenosa) può portare a lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione ed eritema.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 ° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi

transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ±6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ±6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII ≥1% nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale ≤ 2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Tabella 3 Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)					
Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Emivita (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t_{1/2}) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

Uno studio di tolleranza a livello locale su conigli ha mostrato che ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili è ben tollerato dopo la somministrazione endovenosa. Dopo la somministrazione endoarteriosa e paravenosa si è osservato un lieve arrossamento in sede di somministrazione. Tuttavia non si sono osservate modifiche istopatologiche avverse correlate a indicare la natura transitoria di tali manifestazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 2 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

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

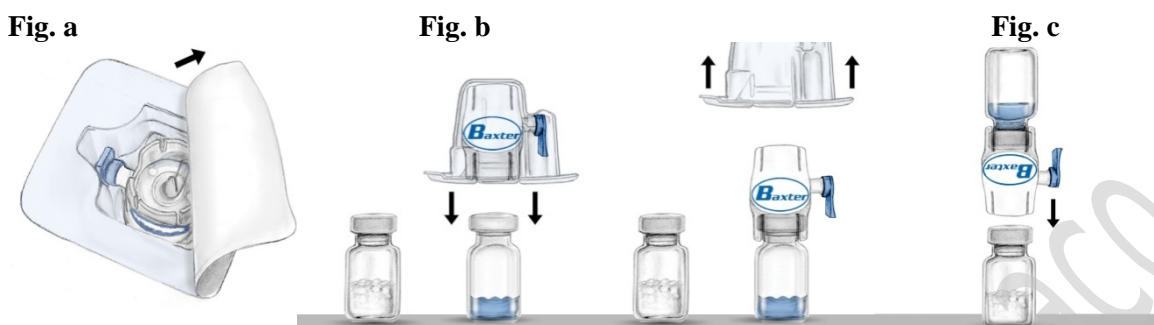
Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella 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.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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 bianca attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c.).

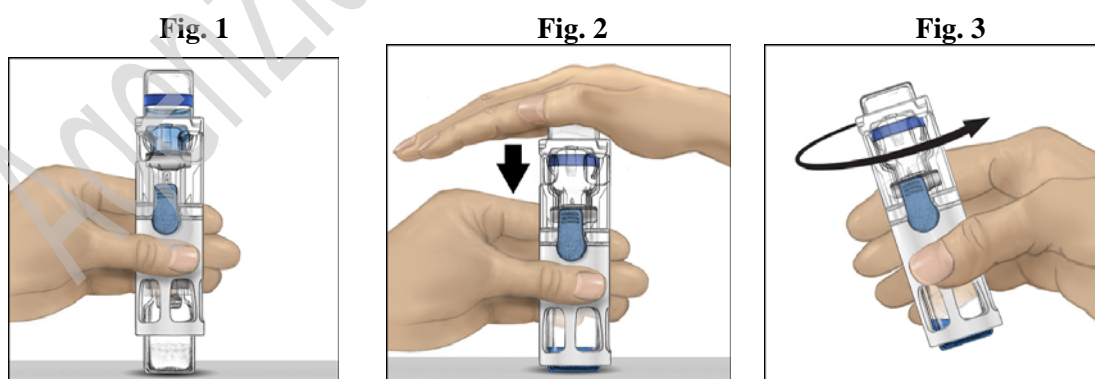
8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la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



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 1500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 750 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4.000-10.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

Eccipienti con effetti noti:

0,45 mmol di sodio (10 mg) per flaconcino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in unità internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

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 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1 Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia		
Gravità dell'emorragia/ tipo di intervento chirurgico	Livello di Fattore VIII richiesto (%) o (UI/dL)	Frequenza delle somministrazioni (h)/durata della terapia (gg)
Emorragie		
Emartro 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.
Emartri 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 cicatizzazione; 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).

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.

Durante il trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII plasmatico per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle iniezioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo della determinazione dell'attività plasmatica del fattore VIII. La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando livelli differenti di recupero *in vivo* e differente emivita.

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

A causa della diminuzione del volume di iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, se si verificano reazioni di ipersensibilità, c'è meno tempo per intervenire interrompendo l'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Inibitori

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

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII 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 può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Somministrazione errata di ADVATE

Nel caso di ADVATE ricostituito in 2 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, la somministrazione errata (endoarteriosa e paravenosa) può portare a lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione ed eritema.

Complicazioni correlate a catetere nel trattamento

Se è necessario il dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni correlate all'eccipiente

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

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con ADVATE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

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

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 seguente riporta la frequenza delle reazioni avverse da farmaco in sperimentazioni cliniche e quelle riportate spontaneamente. La tabella segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) ^d Molto comune (PUP) ^d
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non nota
	Ipersensibilità ^c	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune

Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) in studi clinici e quelle riportate spontaneamente		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza^a
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune
	Edema periferico	Non comune
	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza	Non nota
	Reazione in sede di iniezione	Non nota
	Malessere	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della coagulazione ^b	Non comune
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Complicanza post-procedurale	Non comune
	Emorragia post-procedurale	Non comune
	Reazione in sede procedurale	Non comune

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418).
- b) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 ° giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi

transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

Popolazione pediatrica

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina che è biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano.

Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2.332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD. A seguito di infusione in un paziente emofilico, l'octocog alfa si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come Co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della diatesi emorragica.

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 72 ±6 ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni 48 ±6 ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII ≥1% nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale ≤ 2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri PK che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recupero incrementale aggiustato a C _{max} (UI/dL per UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Emivita (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrazione plasmatica massima post infusione (UI/dL)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (mL/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Calcolato come (C_{max} - fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t_{1/2}) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

Uno studio di tolleranza a livello locale su conigli ha mostrato che ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili è ben tollerato dopo la somministrazione endovenosa. Dopo la somministrazione endoarteriosa e paravenosa si è osservato un lieve arrossamento in sede di somministrazione. Tuttavia non si sono osservate modifiche istopatologiche avverse correlate a indicare la natura transitoria di tali manifestazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo
Sodio cloruro
Istidina
Trealosio
Calcio cloruro
Trometamolo
Polisorbato 80
Glutazione (ridotto).

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

Durante il periodo di validità il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 2 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particolato estraneo e/o alterazione del colore.

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

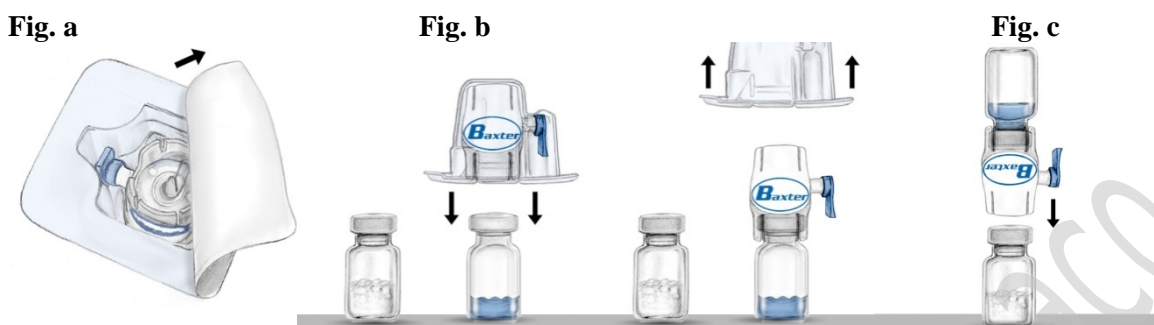
Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

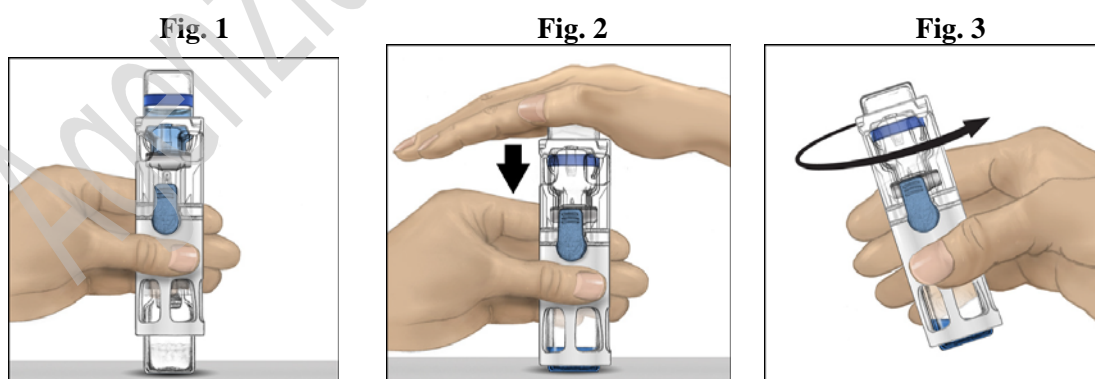
- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione.
 - Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
 - Adottare condizioni di asepsi.
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 bianca 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.



Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
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.



Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa.** Collegare la siringa a BAXJECT II/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. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse, 67
A- 1221 Vienna
Austria

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

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004
Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Svizzera

Baxalta Manufacturing SARL
Singapore Branch
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapore

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco