RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octanate 50 UI/ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Octanate 100 UI/ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Octanate 50 UI/ml

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI o 500 UI del fattore VIII della coagulazione umana.

Il prodotto contiene circa 50 UI* per ml del fattore VIII della coagulazione umana dopo ricostituzione con il solvente in dotazione (5 ml per il flaconcino da 250 UI e 10 ml per il flaconcino da 500 UI).

Il prodotto contiene circa ≤ 30 UI per ml del fattore di von Willebrand (VWF:RCo).

Octanate 100 UI/ml

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI del fattore VIII della coagulazione umana.

Il prodotto contiene circa 100 UI* per ml del fattore VIII della coagulazione umana dopo ricostituzione con 10 ml di solvente.

Il prodotto contiene circa ≤ 60 UI per ml del fattore di von Willebrand (VWF:RCo).

*Il titolo (UI) è determinato utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea.
L'attività specifica di Octanate è ≥ 100 UI/mg di proteina.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipiente con effetti noti:

250 UI/flaconcino: meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente "privo di sodio"

500 UI/flaconcino: sodio fino a 1,75 mmol (40 mg) per dose

1000 UI/flaconcino: sodio fino a 1,75 mmol (40 mg) per dose

Concentrazione di sodio dopo ricostituzione: 125-175 mmol/l

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca o giallo chiaro, si presenta anche come una massa friabile.

Il solvente è un liquido chiaro, incolore.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A (carenza congenita del fattore VIII).

Octanate può essere utilizzato per tutte le fasce d'età.

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand in quantità farmacologicamente efficaci e non è pertanto indicato per la malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli del fattore VIII per guidare la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando differenti emivite e recuperi. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario aggiustare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile effettuare un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Posologia

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

Il numero delle unità del fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate all'attuale standard OMS per concentrati di prodotti del fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa in percentuale (rispetto al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (rispetto allo Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) dell'attività del fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuto in un ml di plasma umano normale.

<u>Trattamento al bisogno</u>

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sul riscontro empirico che 1 Unità Internazionale (UI) del fattore VIII per kg di peso corporeo incrementa l'attività plasmatica del fattore VIII dell'1,5-2% della normale attività. Il dosaggio richiesto è stabilito con la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del fattore VIII (%) (UI/dl) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza della somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.
Se compaiono i seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica richiesto (in % rispetto al normale) per il corrispondente periodo.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La seguente tabella può essere utilizzata per indirizzare il dosaggio negli episodi emorragici e in caso di interventi chirurgici:

Episodio emorragico/ Tipo di intervento chirurgico	***Livello del Fattore VIII richiesto (%)*** **(UI/dl)**	***Frequenza somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)***
EMORRAGIA		
Emartro in fase precoce, emorragie muscolari o sanguinamento orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio emorragico come indicato dal dolore o a guarigione avvenuta
Emartri, emorragie muscolari o ematomi più estesi.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più, fino a quando il dolore e l'infermità acuta sono risolti.
Episodi emorragici a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore sino alla scomparsa del pericolo.
TRATTAMENTO CHIRURGICO		
Chirurgia minore Compresa estrazione dentale	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, sino a guarigione.
Chirurgia maggiore	80-100 (pre e post operatorio)	Ripetere l'infusione per 8-24 ore sino ad una adeguata cicatrizzazione della ferita, continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del Fattore VIII al 30%-60%.

Profilassi

Nel caso della profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti con grave emofilia A, si devono somministrare dosi di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni.

In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi maggiori.

Infusione continua

Prima del trattamento chirurgico, deve essere eseguita un'analisi farmacocinetica per ottenere una stima della clearance.

La velocità iniziale di infusione può essere calcolata nel seguente modo: clearance x livello desiderato allo stato stazionario = velocità di infusione (UI/kg/h).

Dopo le 24 ore iniziali di infusione continua, la clearance deve essere calcolata di nuovo ogni giorno utilizzando l'equazione dello stato stazionario con il livello misurato e la velocità di infusione nota.

Popolazione pediatrica

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Uno studio clinico condotto su 15 pazienti di età pari o inferiore a 6 anni non ha identificato alcuna necessità di dosaggio specifico per i bambini.

Per il trattamento e la profilassi la posologia è la stessa negli adulti e nei bambini.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Si raccomanda di non somministrare più di 2-3 ml al minuto.

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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati accuratamente.

Ipersensibilità

Con Octanate sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. Se si verificano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati sui segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, tra cui pomfi, orticaria generalizzata, oppressione toracica, sibili respiratori, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock si dovranno osservare gli attuali standard clinici per il trattamento dello shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla gravità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma che continua per tutta la vita, sebbene il rischio non sia comune. La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: un basso titolo inciderà meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e degli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con esistenti fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), è necessario considerare il rischio di complicanze legate al CVAD, che includono infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione / rimozione dei virus. Nonostante questo, quando sono somministrati prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Questo vale anche per virus sconosciuti o emergenti ed altri agenti patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus dell'epatite A (HAV) non capsulato. Le misure adottate possono essere di valore limitato contro i virus non capsulati come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per le persone con immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad esempio anemia emolitica).

Devono essere prese in considerazione vaccinazioni adeguate (epatite A e B) per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti con fattore VIII derivante dal plasma umano.

Si raccomanda vivamente, ogni volta che viene somministrato Octanate, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

Questo medicinale nel flaconcino da 250 UI/ml contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ossia è essenzialmente "privo di sodio"; nei flaconcini da 500 UI e 1000 UI contiene fino a 1,75 mmol di sodio (40 mg) per flaconcino, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umana con altri prodotti medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. A causa del raro manifestarsi dell'emofilia A nelle donne non è disponibile alcuna esperienza sull'impiego del fattore VIII durante la gravidanza o l'allattamento. Di conseguenza, il fattore VIII dovrà essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento solo se chiaramente indicato.

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

Octanate non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e rossore nel sito di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate raramente e possono in alcuni casi progredire in anafilassi severa (incluso lo shock).

In rare occasioni, è stata osservata la comparsa di febbre.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Octanate vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Per le informazioni sulla sicurezza in merito agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Lista tabulata delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito rispetta la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello termine preferito).

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità Shock anafilattico	Rari Molto rari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Rari
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*
Esami diagnostici	Positività agli anticorpi anti-fattore VIII	Rari

*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.

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono uguali a quelle negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio.

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 costituito da due molecole (FVIII e vWF) con diverse funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina converte quindi il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione del coagulo.

L'emofilia A è una patologia ereditaria della coagulazione del sangue, correlata al sesso, dovuta alla diminuzione dei livelli del fattore VIII:C, che provoca profuse emorragie a livello di articolazioni, muscoli o organi interni, spontaneamente o in seguito a traumi accidentali o chirurgici. La terapia sostitutiva consente di incrementare i livelli plasmatici del fattore VIII, permettendo quindi una correzione temporanea della carenza di questo fattore e la correzione della tendenza emorragica.

Nota: il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) non è comparabile tra differenti concentrati di fattore e tra differenti studi clinici.

Pazienti precedentemente non trattati

Lo sviluppo di anticorpi anti-FVIII si manifesta principalmente in pazienti non trattati in precedenza (PUP). In uno studio prospettico, in aperto che valutava l'immunogenicità di Octanate nei PUP sono stati inclusi 51 pazienti. Venti pazienti sono stati primariamente trattati al bisogno e 31 pazienti sono stati sottoposti a profilassi. Quarantaquattro pazienti hanno soddisfatto i criteri per la valutazione dell'immunogenicità (ossia, >50 giorni di esposizione [ED] e FVIII:C <1%). In due su cinque pazienti con inibitori (uno con inibitore ad alto titolo e uno a basso titolo) gli inibitori sono scomparsi durante il trattamento regolare con Octanate senza modifica della dose o della frequenza di trattamento. Tutti gli inibitori sono stati rilevati in pazienti trattati al bisogno. I tempi medi per lo sviluppo degli inibitori ad alto e a basso titolo sono stati, rispettivamente, 10 ED (range 3-19) e 48 ED.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Octanate è in fase di valutazione nella terapia dell'induzione dell'immunotolleranza (ITI) in uno studio clinico osservazionale in corso.

Da un'analisi ad interim dei 69 pazienti sottoposti finora al trattamento ITI con Octanate, 49 hanno completato lo studio. Nei pazienti nei quali l'inibitore è stato eliminato con successo, i tassi di sanguinamento mensile si sono ridotti in maniera significativa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fattore VIII della coagulazione umana plasmatico (contenuto nella polvere) è un normale costituente del plasma umano che agisce come il fattore VIII endogeno. Dopo l'iniezione del prodotto, circa due terzi - tre quarti del fattore VIII rimangono in circolo. Il livello di attività del fattore VIII raggiunto nel plasma deve essere tra l'80% e il 120% della attività prevista del fattore VIII.

L'attività plasmatica del fattore VIII diminuisce con un decadimento esponenziale bifasico. Nella fase iniziale, la distribuzione tra il compartimento endovascolare e altri compartimenti (liquidi corporei) avviene con una emivita di eliminazione dal plasma di 3-6 ore. Nella fase successiva, più lenta (che riflette probabilmente il consumo del fattore VIII), l'emivita varia tra 8 e 20 ore, con una media di 12 ore. Questa corrisponde all'emivita biologica effettiva.

Due studi farmacocinetici condotti con Octanate rispettivamente in 10 e 14 pazienti affetti da emofilia A hanno fornito i seguenti risultati:

	Recupero (% x UI-1 x kg)	AUC*norm (% x h x UI-1 x kg)	Emivita (h)	MRT* (h)	Clearance (ml x h-1 x kg)
Studio 1, n = 10 Media ± DS*	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Studio 2, n = 14 Media ± DS*	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

AUC* = area sotto la curva,
MRT* =tempo medio di permanenza,
DS* = deviazione standard

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici disponibili su tri(n-butil)fosfato (TNBP) e polisorbato 80 (tween 80), i reagenti solventi/detergenti usati nel metodo SD della inattivazione virale durante la produzione di Octanate, sebbene limitati per quest'ultimo, indicano che gli effetti avversi sono improbabili alla dose prevista nell'uomo.
Persino dosi più volte superiori al dosaggio umano consigliato per chilogrammo di peso corporeo di questi reagenti non evidenziano alcun effetto tossico negli animali di laboratorio. Le due sostanze non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

- Sodio citrato
- Sodio cloruro
- Calcio cloruro
- Glicina

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Si deve utilizzare solo il set di iniezione o infusione fornito poiché il trattamento può non avere successo in seguito all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umana sulla superficie interna di alcune apparecchiature per iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni

La soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente e in un'unica somministazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)
Non congelare.
Conservare i flaconcini nella loro confezione esterna per proteggere il prodotto dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

1 confezione di Octanate contiene:

- polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e capsula a strappo
- Solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e capsula a strappo
- 1 kit per somministrazione endovenosa (1 set di trasferimento, 1 set di infusione, 1 siringa usa e getta)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 2 tamponi imbevuti di alcol

Le confezioni disponibili differiscono nella quantità di fattore VIII della coagulazione umana/solvente:

Flaconcino da 250 UI: da ricostituire con 5 ml

Flaconcino da 500 UI: da ricostituire con 10 ml

Flaconcino da 1000 UI: da ricostituire con 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Si prega di leggere tutte le istruzioni e seguirle con attenzione!
- Non utilizzare Octanate dopo la data di scadenza indicata in etichetta.
- Durante la procedura descritta qui di seguito, deve essere mantenuta la sterilità!
- Il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per individuare eventuali particolati e alterazioni del colore prima della somministrazione.
- La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni che sono torbide o con depositi.
- Utilizzare immediatamente la soluzione preparata, per evitare contaminazioni microbiche.
- Utilizzare solo il set di infusione fornito. L'uso di altre apparecchiature di iniezione/ infusione possono causare rischi supplementari ed il fallimento del trattamento.

Istruzioni per preparare la soluzione:

1. Non utilizzare il prodotto prelevato direttamente dal frigorifero. Lasciare che il solvente e la polvere nei flaconcini chiusi raggiungano la temperatura ambiente.

2. Rimuovere le capsule a strappo da entrambi i flaconcini e pulire i tappi di gomma con uno dei tamponi in dotazione, imbevuti di alcool.

3. Il set di trasferimento è rappresentato nella fig. 1.
Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e tenerlo saldamente.

Prendere il set di trasferimento e capovolgerlo.

Posizionare la parte blu del set di trasferimento sulla parte superiore del flaconcino di solvente e, senza ruotarlo, premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 2 + 3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

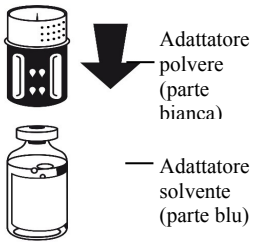


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

4. Posizionare il flaconcino di polvere su una superficie piana e tenerlo saldamente.
Prendere il flaconcino di solvente attaccato al set di trasferimento e capovolgerlo. Posizionare la parte bianca sulla parte superiore del flaconcino con la polvere e, senza ruotarlo, premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 4). Il solvente passerà automaticamente nel flaconcino di polvere.

Fig. 4

5. Con entrambi i flaconcini ancora attaccati, capovolgere delicatamente il flaconcino di polvere fino a quando il prodotto è disciolto.
La dissoluzione avviene in meno di 10 minuti a temperatura ambiente. Una leggera schiuma può prodursi durante la preparazione.
Svitare il set di trasferimento in due parti (Fig. 5).
La schiuma scomparirà.

Smaltire il flaconcino vuoto del solvente con la parte blu del set di trasferimento

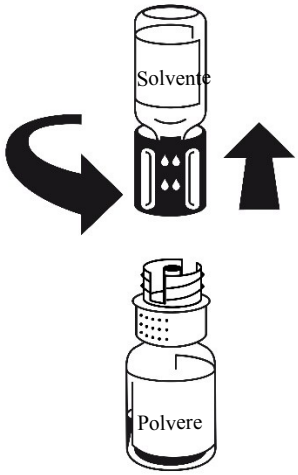


Fig. 5

<u>Istruzioni per l'iniezione:</u>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per precauzione, il battito cardiaco deve essere rilevato prima e durante l' iniezione. Se si verifica un marcato aumento nella frequenza cardiaca, ridurre la velocità di iniezione o interrompere la somministrazione per un breve periodo.

1. Collegare la siringa alla parte bianca del set di trasferimento. Ruotare il flaconcino a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa (Fig. 6).
La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente**.**
Una volta che la soluzione è stata trasferita, tenere saldamente lo stantuffo della siringa (tenendolo rivolto verso il basso) e rimuovere la siringa dal set di trasferimento (Fig. 7).

Smaltire il flaconcino vuoto con la parte bianca del set di trasferimento.

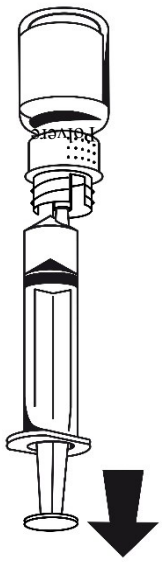


Fig. 6

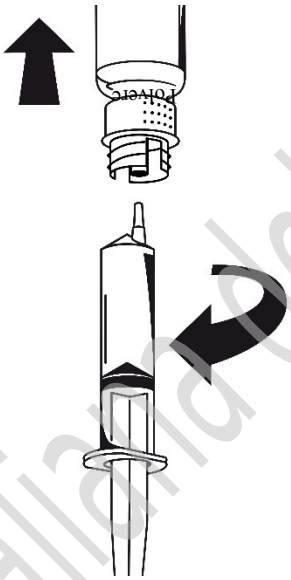


Fig. 7

2. Pulire il sito di iniezione scelto con uno dei tamponi in dotazione, imbevuto d'alcool

3. Applicare alla siringa il set di infusione in dotazione.

4. Inserire l'ago per l'iniezione nella vena prescelta. Se avete usato un laccio emostatico per rendere la vena più facilmente visibile, questo laccio deve essere sciolto prima di iniziare l'iniezione di Octanate.

5. Il sangue non deve scorrere nella siringa a causa del rischio di formazione di coaguli di fibrina.

6. Iniettare la soluzione in vena a bassa velocità, non più veloce di 2-3 ml al minuto.
Se si utilizza più di un flaconcino di Octanate polvere per un trattamento, è possibile riutilizzare lo stesso ago e la stessa siringa. Il set di trasferimento è solo per uso singolo.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAPHARMA ITALY S.p.A.
Via Cisanello, 145
56124 Pisa
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 UI/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 250 UI+ FLACONCINO SOLVENTE 5 ML - A.I.C. N. 040112017

- "50 UI/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 500 UI+ FLACONCINO SOLVENTE 10 ML- A.I.C. N. 040112029

- "100 UI/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 1000 UI+ FLACONCINO SOLVENTE 10 ML- A.I.C. N. 040112031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011/luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octanate 100 UI/ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Octanate 200 UI/ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Octanate 100 UI/ml
Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI del fattore VIII della coagulazione umano.
Il prodotto contiene circa 100 UI* per ml del fattore VIII della coagulazione umano dopo ricostituzione con 5 ml di solvente.
Il prodotto contiene circa ≤ 60 UI per ml del fattore di von Willebrand (VWF:RCo).

Octanate 200 UI/ml
Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI del fattore VIII della coagulazione umano.
Il prodotto contiene circa 200 UI* per ml del fattore VIII della coagulazione umano dopo ricostituzione con 5 ml di solvente.
Il prodotto contiene circa ≤ 120 UI per ml del fattore di von Willebrand (VWF:RCo)

*Il titolo (UI) è determinato utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica media di Octanate è ≥ 100 UI/mg di proteina.

Prodotto da plasma di donatori umani.
Eccipienti con effetti noti:
Sodio fino a 1,75 mmol (40 mg) per dose
Concentrazione di sodio dopo ricostituzione: 250-350 mmol/l
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
La polvere è bianca o giallo chiaro, si presenta anche come una massa friabile.
Il solvente è un liquido limpido, incolore.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A (carenza congenita del fattore VIII).

Octanate può essere utilizzato per tutte le fasce d'età.

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand in quantità farmacologicamente efficaci e non è pertanto indicato per la malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli del fattore VIII per guidare la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, dimostrando differenti emivite e recuperi. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario aggiustare la dose in base al peso corporeo. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile effettuare un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Posologia

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

Il numero delle unità del fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate all'attuale standard OMS per concentrati di prodotti a base di fattore VIII.

L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa in percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto allo Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

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

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sul riscontro empirico che 1 Unità Internazionale (UI) del fattore VIII per kg di peso corporeo incrementa l'attività plasmatica del fattore VIII dell'1,5-2% dell'attività normale. Il dosaggio richiesto è stabilito con la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del fattore VIII (%) (UI/dl) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Se compaiono i seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere sotto il livello di attività plasmatica richiesto (in % rispetto al normale) per il corrispondente periodo.

La seguente tabella può essere utilizzata per indirizzare il dosaggio negli episodi emorragici e in caso di interventi chirurgici:

Grado dell'emorragia/ Tipo di intervento chirurgico	***Livello del Fattore VIII richiesto (%)*** **(UI/dl)**	***Frequenza somministrazioni (ore)/ Durata della terapia (giorni)***
EMORRAGIA		
Emartro in fase precoce, emorragie muscolari o sanguinamento orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio emorragico come indicato dal dolore o a guarigione avvenuta
Emartri, emorragie muscolari o ematomi più estesi.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più, fino a quando il dolore e l'infermità acuta sono risolti.
Episodi emorragici a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore sino alla scomparsa del pericolo.
TRATTAMENTO CHIRURGICO		
Chirurgia minore Compresa estrazione dentale	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, sino a cicatrizzazione.
Chirurgia maggiore	80-100 (pre e post operatorio)	Ripetere l'infusione per 8-24 ore sino ad una adeguata cicatrizzazione della ferita, continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del Fattore VIII al 30%-60%.

Profilassi

Nel caso della profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti con grave emofilia A si devono somministrare dosi di 20 - 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni.

In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi maggiori.

Infusione continua

Prima del trattamento chirurgico, deve essere eseguita un'analisi farmacocinetica per ottenere una stima della clearance.

La velocità iniziale di infusione può essere calcolata nel seguente modo: clearance x livello allo stato stazionario desiderato = velocità di infusione (UI/kg/h).

Dopo le 24 ore iniziali di infusione continua, la clearance deve essere calcolata di nuovo ogni giorno utilizzando l'equazione dello stato stazionario con il livello misurato e la velocità di infusione nota.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico condotto su 15 pazienti di età uguale o inferiore ai 6 anni non ha evidenziato alcuna necessità di dosaggio specifico per i bambini.

Per il trattamento e la profilassi la posologia è la stessa negli adulti e nei bambini.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Si raccomanda di non somministrare più di 2 - 3 ml al minuto.

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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati accuratamente.

Ipersensibilità

Con Octanate sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. Se si verificano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati sui segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, tra cui pomfi, orticaria generalizzata, oppressione toracica, sibili respiratori, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock si devono osservare gli attuali standard clinici per il trattamento dello shock.

Inibitori

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

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: il basso titolo inciderà 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e degli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con esistenti fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), è necessario considerare il rischio di complicanze legate al CVAD, che includono infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione / rimozione dei virus. Nonostante questo, quando sono somministrati prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Questo vale anche per virus sconosciuti o emergenti ed altri agenti patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), Il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus dell'epatite A (HAV) non capsulato. Le misure adottate possono essere di valore limitato contro i virus non capsulati come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per le persone con immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad esempio anemia emolitica).

Devono essere prese in considerazione vaccinazioni adeguate (epatite A e B) per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti con fattore VIII derivante dal plasma umano.

Si raccomanda vivamente, ogni volta che viene somministrato Octanate, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

Questo medicinale contiene fino a 1,75 mmol di sodio (40 mg) per flaconcino, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umana con altri prodotti medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. A causa del raro manifestarsi dell'emofilia A nelle donne non è disponibile alcuna esperienza sull'impiego del fattore VIII durante la gravidanza o l'allattamento. Di conseguenza, il fattore VIII deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

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

Octanate non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e rossore nel sito di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate raramente e possono in alcuni casi progredire in anafilassi severa (incluso lo shock).

In rare occasioni, è stata osservata la comparsa di febbre.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Octanate vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Per le informazioni sulla sicurezza in merito agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Lista tabulata delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito rispetta la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello termine preferito).

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Iipersensibilità Shock anafilattico	Rari Molto rari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Rari
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*
Esami diagnostici	Positività agli anticorpi anti-fattore VIII	Rari

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

*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.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono uguali a quelle negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio.

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 costituito da due molecole (FVIII e vWF) con diverse funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina converte quindi il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione del coagulo.

L'emofilia A è una patologia ereditaria della coagulazione del sangue, correlata al sesso, dovuta alla diminuzione dei livelli del fattore VIII:C, che provoca profuse emorragie a livello di articolazioni, muscoli o organi interni, spontaneamente o in seguito a traumi accidentali o chirurgici. La terapia sostitutiva consente di incrementare i livelli plasmatici del fattore VIII, permettendo quindi una correzione temporanea della carenza di questo fattore e la correzione della tendenza emorragica.

Nota: il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) non è comparabile tra differenti concentrati di fattore e tra differenti studi clinici.

Pazienti precedentemente non trattati

Lo sviluppo di anticorpi anti-FVIII si manifesta principalmente in pazienti non trattati in precedenza (PUP). In uno studio prospettico, in aperto che valutava l'immunogenicità di Octanate nei PUP sono stati inclusi 51 pazienti. Venti pazienti sono stati primariamente trattati al bisogno e 31 pazienti sono stati sottoposti a profilassi. Quarantaquattro pazienti hanno

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

soddisfatto i criteri per la valutazione dell'immunogenicità (ossia, >50 giorni di esposizione [ED] e FVIII:C <1%). In due su cinque pazienti con inibitori (uno con inibitore ad alto titolo e uno a basso titolo) gli inibitori sono scomparsi durante il trattamento regolare con Octanate senza modifica della dose o della frequenza di trattamento. Tutti gli inibitori sono stati rilevati in pazienti trattati al bisogno. I tempi medi per lo sviluppo degli inibitori ad alto e a basso titolo sono stati, rispettivamente, 10 ED (range 3-19) e 48 ED.

Octanate è in fase di valutazione nella terapia dell'induzione dell'immunotolleranza (ITI) in uno studio clinico osservazionale in corso.

Da un'analisi ad interim dei 69 pazienti sottoposti finora al trattamento ITI con Octanate, 49 hanno completato lo studio. Nei pazienti nei quali l'inibitore è stato eliminato con successo, i tassi di sanguinamento mensile si sono ridotti in maniera significativa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fattore VIII della coagulazione umano plasmatico (in polvere) è un normale costituente del plasma umano che agisce come il fattore VIII endogeno. Dopo l'iniezione del prodotto, circa due terzi-tre quarti del fattore VIII rimangono in circolo. Il livello di attività del fattore VIII raggiunto nel plasma deve essere tra l'80% e il 120% dell'attività prevista del fattore VIII.

L'attività plasmatica del fattore VIII diminuisce con un decadimento esponenziale bifasico. Nella fase iniziale, la distribuzione tra il compartimento endovascolare e altri compartimenti (liquidi corporei) avviene con un'emivita di eliminazione dal plasma di 3-6 ore. Nella fase successiva, più lenta (che riflette probabilmente il consumo del fattore VIII), l'emivita varia tra 8 e 20 ore, con una media di 12 ore. Questa corrisponde all'emivita biologica effettiva.

Due studi farmacocinetici condotti con Octanate rispettivamente in 10 e 14 pazienti affetti da emofilia A hanno fornito i seguenti risultati:

	Recupero (% x UI-1 x kg)	AUC*norm (% x h x UI-1 x kg)	Emivita (h)	MRT* (h)	Clearance (ml x h-1 x kg)
Studio 1, n = 10 Media ± DS*	2,4 ± 0,36	45,5±17,2	14,3±4,01	19,6±6,05	2,6 ± 1,21
Studio 2, n = 14 Media ± DS*	2,4 ± 0,25	33,4±8,50	12,6±3,03	16,6±3,73	3,2 ± 0,88

AUC* = area sotto la curva,
MRT* =tempo di permanenza medio,
DS* = deviazione standard

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici disponibili su tri(n-butil)fosfato (TNBP) e polisorbato 80 (tween 80), i reagenti solventi/detergenti usati nel metodo SD della inattivazione virale durante la produzione di Octanate, sebbene limitati per quest'ultimo, indicano che gli effetti avversi sono improbabili alla dose prevista nell'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Persino dosi più volte superiori al dosaggio umano raccomandato per chilogrammo di peso corporeo di questi reagenti non evidenziano alcun effetto tossico negli animali di laboratorio. Non è stato osservato alcun potenziale mutageno per le due sostanze.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

- Sodio citrato
- Sodio cloruro
- Calcio cloruro
- Glicina

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Si deve utilizzare solo il set di iniezione o infusione fornito poiché il trattamento può non avere successo a causa dell'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano sulla superficie interna di alcuni dispositivi per iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni

La soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente e in un'unica somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare i flaconcini nella loro confezione esterna per proteggere il prodotto dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

1 confezione di Octanate contiene:

- polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e capsula a strappo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 5 ml di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e capsula a strappo
- 1 kit per somministrazione endovenosa (1 set di trasferimento, 1 set di infusione, 1 siringa usa e getta)
- 2 tamponi imbevuti di alcol

Le confezioni disponibili differiscono nella quantità di fattore VIII della coagulazione umana:

Flaconcino da 500 UI: da ricostituire con 5 ml

Flaconcino da 1000 UI: da ricostituire con 5 ml
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Si prega di leggere tutte le istruzioni e seguirle con attenzione!
- Non utilizzare Octanate dopo la data di scadenza indicata in etichetta.
- Durante la procedura descritta qui di seguito, deve essere mantenuta la sterilità!
- Il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per individuare eventuali particolati e alterazioni del colore prima della somministrazione.
- La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente. Non iniettare soluzioni che sono torbide o con depositi.
- Utilizzare immediatamente la soluzione preparata, per evitare contaminazioni microbiche.
- Utilizzare solo il set di infusione fornito. L'uso di altri dispositivi di iniezione/ infusione possono causare rischi supplementari ed il fallimento del trattamento.

Istruzioni per preparare la soluzione

1. Non utilizzare il prodotto prelevato direttamente dal frigorifero. Lasciare che il solvente e la polvere nei flaconcini chiusi raggiungano la temperatura ambiente.

2. Rimuovere le capsule a strappo da entrambi i flaconcini e pulire i tappi di gomma con uno dei tamponi in dotazione, imbevuti di alcool.

3. Il set di trasferimento è rappresentato nella fig. 1.
Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e tenerlo saldamente.
Prendere il set di trasferimento e capovolgerlo.
Posizionare la parte blu del set di trasferimento sulla parte superiore del flaconcino di solvente e, senza ruotarlo, premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 2 + 3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

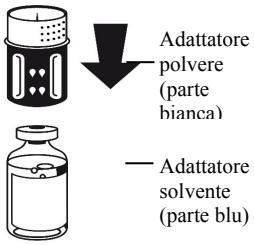
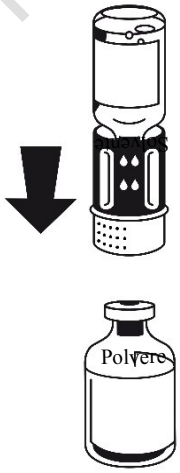


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

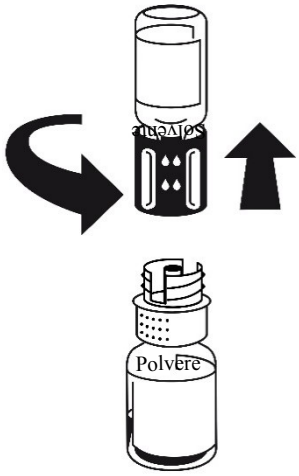
4. Posizionare il flaconcino di polvere su una superficie piana e tenerlo saldamente.
Prendere il flaconcino di solvente attaccato al set di trasferimento e capovolgerlo. Posizionare la parte bianca sulla parte superiore del flaconcino con la polvere e, senza ruotarlo, premere con decisione verso il basso fino a bloccarlo (Fig. 4). Il solvente passerà automaticamente nel flaconcino di polvere.



FFig. 4

5. Con entrambi i flaconcini ancora attaccati, capovolgere delicatamente il flaconcino di polvere fino a quando il prodotto è disciolto.
La dissoluzione avviene in meno di 10 minuti a temperatura ambiente. Una leggera schiuma può prodursi durante la preparazione.
Svitare il set di trasferimento in due parti (Fig. 5).
La schiuma scomparirà.

Smaltire il flaconcino vuoto del solvente con la parte blu del set di trasferimento



FFig. 5

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Istruzioni per l'iniezione:

Per precauzione, il battito cardiaco deve essere rilevato prima e durante l'iniezione. Se si verifica un marcato aumento nella frequenza cardiaca, ridurre la velocità di iniezione o interrompere la somministrazione per un breve periodo.

1. Collegare la siringa alla parte bianca del set di trasferimento. Ruotare il flaconcino a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa (Fig. 6).
La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente.
Una volta che la soluzione è stata trasferita, tenere saldamente lo stantuffo della siringa (tenendolo rivolto verso il basso) e rimuovere la siringa dal set di trasferimento (Fig. 7).

Smaltire il flaconcino vuoto con la parte bianca del set di trasferimento.

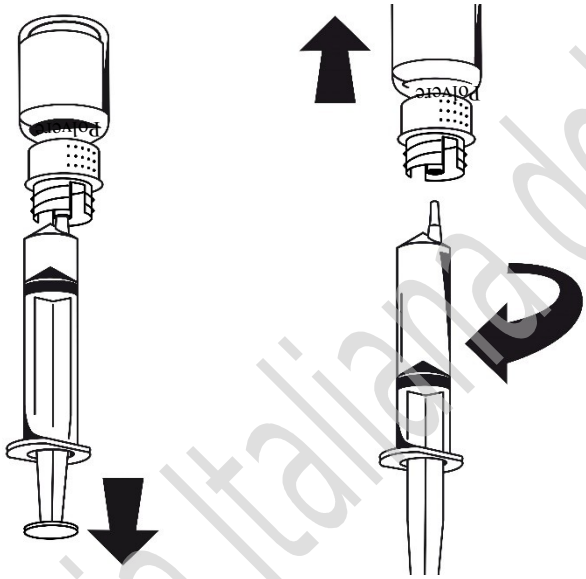


Fig. 6 Fig. 7

2. Pulire il sito di iniezione scelto con uno dei tamponi in dotazione, imbevuto d'alcool.

3. Applicare alla siringa il set di infusione in dotazione.

4. Inserire l'ago per l'iniezione nella vena prescelta. Se è stato usato un laccio emostatico per rendere la vena più facilmente visibile, questo laccio deve essere sciolto prima di iniziare l'iniezione di Octanate.

5. Il sangue non deve scorrere nella siringa a causa del rischio di formazione di coaguli di fibrina.

6. Iniettare la soluzione in vena a bassa velocità, non più veloce di 2-3 ml al minuto.

Se si utilizza più di un flaconcino di Octanate polvere per un trattamento, è possibile riutilizzare lo stesso ago e la stessa siringa. Il set di trasferimento è solo per uso singolo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAPHARMA ITALY S.p.A.
Via Cisanello, 145
56124 Pisa
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N. 040112056 - "100 UI/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO DI POLVERE 500 UI + 1 FLACONCINO DI SOLVENTE DA 5 ML + SET PER INIEZIONE
A.I.C. N. 040112068 - "200 UI/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO DI POLVERE 1000 UI + 1 FLACONCINO DI SOLVENTE DA 5 ML + SET PER INIEZIONE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/12/2014
13/10/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).