

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talate 250 UI / 190 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi: fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII umano della coagulazione<sup>1</sup> e 190 UI di fattore di von Willebrand umano<sup>2</sup> (VWF:RCo).

Talate 250 UI / 190 UI dopo ricostituzione contiene all'incirca 50 UI/ml di fattore VIII umano della coagulazione e 38 UI/ml di fattore di von Willebrand umano.

Il titolo (UI) di fattore VIII viene determinato per mezzo del test cromogenico della farmacopea europea. L'attività specifica di Talate è di  $70 \pm 30$  UI FVIII/mg di proteina<sup>3</sup>. Il titolo (UI) di VWF viene determinato per mezzo del test dell'attività del cofattore ristocetina (VWF:RCo) della farmacopea europea.

Prodotto dal plasma umano di donatori.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (9,8 mg per flaconcino).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o solido friabile di colore bianco o giallo pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da deficit congenito (emofilia A) oacquisito di fattore VIII.

Trattamento di episodi emorragici in pazienti affetti da malattia di von Willebrand con deficit di fattore VIII, nel caso in cui non siano disponibili preparazioni specifiche efficaci nel trattamento della malattia di von Willebrand e quando il trattamento con desmopressina (DDAVP) da solo è inefficace o controindicato.

---

1 Il titolo di FVIII è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per concentrati di FVIII.

2 Il fattore di von Willebrand umano, espresso come attività del co-fattore ristocetina, è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per il fattore di von Willebrand Concentrato.

3 Senza agente stabilizzante (albumina). L'attività specifica massima con un rapporto 1:1 tra attività di fattore VIII e fattore-antigene di von Willebrand è di 100 UI di fattore VIII per mg di proteina.

---

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento delle alterazioni emostatiche.

### Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di un test coagulativo (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando differenti emivita e recupero. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

### Posologia

#### *Dosaggio in pazienti affetti da emofilia A*

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 somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica di fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite ad uno standard internazionale per fattore VIII nel plasma).

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

Il calcolo della dose di fattore VIII richiesta si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di circa il 2% dell'attività normale.

La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

La quantità e la frequenza della somministrazione devono sempre essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso.

#### *Emorragie e interventi chirurgici*

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica (determinati in % o in UI/dl) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente.

La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

<b>Grado dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico</b>	<b>Livello di fattore VIII richiesto (% del normale) (UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)</b>
<b>Emorragie</b>		
Ematoma in fase precoce, emorragie muscolari o orali	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore 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 muscolari o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore 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'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione del rischio.
<b>Interventi chirurgici</b>		
<i>Minori</i> Incluse le avulsioni dentarie	30 - 60	Ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80 - 100 (pre e post intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore 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)

In certe circostanze (es. presenza di un inibitore a basso titolo), possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

#### *Profilassi a lungo termine*

Per la profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi normali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

#### *Dosaggio nella malattia di von Willebrand*

La terapia sostitutiva con Talate utilizzata per controllare le emorragie segue le linee guida fornite per il trattamento dell'emofilia A.

Poichè Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di fattore VIII:C, che può portare ad un aumento del rischio di trombosi.

#### *Popolazione pediatrica*

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Il dosaggio nell'emofilia A nei bambini e negli adolescenti di età <18 anni si basa sul peso corporeo e pertanto si basa generalmente sulle stesse linee guida degli adulti. La quantità e la frequenza di somministrazione devono essere sempre orientate all'efficacia clinica nel singolo caso (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Talate deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. La velocità di somministrazione massima non deve superare 2 ml al minuto.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati .

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con l'uso di Talate. 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 sintomi precoci delle reazioni da ipersensibilità che comprendono eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, rash, arrossamento, prurito, edema (incluso edema facciale e palpebrale), senso di costrizione toracica, sibili, dispnea, dolore toracico, tachicardia, ipotensione e anafilassi fino a shock allergico. In caso di shock, è necessario mettere in atto gli standard medici per il trattamento dello shock.

#### Inibitori (Pazienti con emofilia A)

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

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 appropriata osservazione clinica 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 test di determinazione della presenza di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

#### Eventi cardiovascolari

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

#### Inibitori (Pazienti con malattia di von Willebrand)

Pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente quella di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Nel caso in cui non si raggiungano i livelli di attività di fattore di VWF:RCo plasmatico desiderati, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere effettuato un esame idoneo a determinare se è presente un inibitore del fattore di von Willebrand. In pazienti con alti livelli di inibitori, la terapia con il fattore di von Willebrand può non risultare efficace, per cui devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

#### Eventi trombotici

Esiste il rischio di insorgenza di eventi trombotici, particolarmente in pazienti che hanno fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per i sintomi precoci di trombosi. Deve essere istituita una profilassi contro il tromboembolismo venoso, in accordo alle correnti raccomandazioni. Poiché Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono Talate, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare il permanere di eccessivi livelli di FVIII:C nel plasma, che possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure assunte sono considerate efficaci per virus provvisti di capsidi quali il virus dell'immunodeficienza umano (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus privo di capsidi dell'epatite A (HAV). Le misure intraprese possono avere un'efficacia limitata verso i virus privi di capsidi quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (ad esempio, anemia emolitica).

Deve essere presa in considerazione un'adeguata vaccinazione (epatite A e B) nei pazienti sottoposti a trattamento regolare o ripetuto con prodotti a base di fattore VIII derivati da plasma umano.

Talate contiene isoagglutinine dei gruppi sanguigni (anti-A e anti-B). In pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB, può insorgere emolisi a seguito di somministrazioni ripetute a brevi intervalli di tempo, o a seguito di somministrazione di dosi molto elevate.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 9,8 mg di sodio in ogni flaconcino, equivalente allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

#### Popolazione pediatrica

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati clinici disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai pazienti pediatrici.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Talate.

Non è stata riportata alcuna interazione di prodotti a base di fattore VIII umano della coagulazione con altri prodotti medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati realizzati studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. Poiché l'emofilia A è rara nelle donne, non sono disponibili dati sull'uso di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Talate deve essere usato in caso di gravidanza e allattamento solo se chiaramente indicato.

Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da parvovirus B19.

Non sono stati stabiliti gli effetti di Talate sulla fertilità.

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

Non ci sono informazioni sugli effetti di Talate sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Possibili effetti indesiderati con prodotti a base di fattore VIII ottenuti da plasma umano:**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e pizzicore sul sito di infusione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, rash, cefalea, eruzioni cutanee, prurito, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, formicolio, vomito, affanno) sono stati osservati raramente e in alcuni casi possono progredire fino ad anafilassi grave (incluso lo shock anafilattico). I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico in caso di insorgenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti con la malattia di von Willebrand, particolarmente quella di tipo 3, molto raramente possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Se si presentano tali inibitori, la condizione si manifesterà come una risposta clinica inadeguata.

Questi anticorpi possono manifestarsi in stretta associazione con reazioni anafilattiche. Pertanto, i pazienti con reazioni anafilattiche dovranno essere valutati per verificare la presenza di un inibitore.

In tutti i casi sopra citati, si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia

A seguito di somministrazione di dosi elevate a pazienti con gruppo sanguigno A, B o AB possono insorgere casi di emolisi.

Per quanto riguarda le informazioni di sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

#### **Effetti indesiderati basati su dati ottenuti da studi clinici ed esperienza post-marketing per Talate:**

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente è in accordo alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate sulla base dei seguenti criteri:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  fino a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune <sup>1</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTPs) <sup>2</sup> Molto comune (PUPs) <sup>2</sup>
	Coagulopatia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Parestesia	Non nota
	Capogiro	Non nota
	Cefalea	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
	Palpitazioni	Non nota
	Ipotensione	Non nota
Patologie vascolari	Rossore	Non nota
	Pallore	Non nota
	Dispnea	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non nota
	Vomito	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non nota
	Eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa e eruzione cutanea papulare)	Non nota
	Prurito	Non nota
	Eritema	Non nota
	Iperidrosi	Non nota
	Neurodermatite	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico	Non nota
	Fastidio al torace	Non nota
	Edema (incluso edema periferico, palpebrale e facciale)	Non nota
	Piressia	Non nota
	Brividi	Non nota
	Reazioni sul sito di iniezione (incluso bruciore)	Non nota
	Dolore	Non nota

<sup>1</sup> Una reazione di ipersensibilità in 329 infusioni nel corso di uno studio clinico in 5 pazienti.

<sup>2</sup> La frequenza si basa su studi effettuati con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

#### **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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Possano insorgere eventi tromboembolici. Vedere paragrafo 4.4.

Può verificarsi emolisi nei pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB. Vedere paragrafo 4.4.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue in combinazione con il fattore di von Willebrand – Codice ATC: B02BD06.



## Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche.

Se infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nel circolo ematico 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 problema di coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli del fattore VIII:C che causa emorragie gravi a carico delle articolazioni, dei muscoli e di organi interni, sia spontaneamente che 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 e della diatesi emorragica.

Oltre al ruolo di proteina che protegge il fattore VIII, il fattore di von Willebrand (VWF) media l'adesione delle piastrine a siti di lesione vascolare e svolge un ruolo nell'aggregazione delle piastrine.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Tutti i parametri farmacocinetici per Talate sono stati misurati in soggetti con emofilia A grave (livello di fattore VIII  $\leq$  1%). L'analisi dei campioni plasmatici è stata condotta in un laboratorio centrale per mezzo di un test cromogenico del FVIII. I parametri farmacocinetici ottenuti da uno studio crossover di Talate in 18 pazienti precedentemente trattati di età superiore ai 12 anni sono elencati nella tabella sottostante.

Riepilogo dei parametri farmacocinetici di Talate somministrato a 18 pazienti affetti da emofilia A grave (dose = 50 UI/kg)

Parametro	Media	DS	Media	90% CI
	AUC <sub>0-∞</sub> ([UIxh]/mL)	12,2	3,1	12,4
C <sub>max</sub> (UI/mL)	1,0	0,3	0,9	da 0,8 a 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	da 0,3 a 0,3
Emivita terminale (h)	12,7	3,2	12,2	da 10,8 a 15,3
Clearance (mL/h)	283	146	232	da 199 a 254
Tempo di residenza medio (h)	15,3	3,6	15,3	da 12,1 a 17,2
V <sub>ss</sub> (mL)	4166	2021	3613	da 2815 a 4034
Recupero incrementale ([UI/mL]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	da 0,016 a 0,020

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il fattore VIII umano della coagulazione del sangue contenuto in Talate è un normale costituente del plasma umano e agisce come il fattore VIII endogeno.

I dati non-clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e immunogenicità.

## 1 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 5.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere

Albumina umana  
Glicina  
Sodio cloruro  
Sodio citrato  
Lisina • HCl  
Calcio cloruro

#### Solvente

Acqua sterile per preparazioni iniettabili

### 5.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Deve essere utilizzato solo il set di infusione presente nella confezione in quanto può verificarsi fallimento del trattamento a causa dell'adsorbimento di fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcune attrezzature utilizzate per l'infusione.

### 5.3 Periodo di validità

2 anni.

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto dopo ricostituzione per 3 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica (condizioni asettiche controllate e convalidate), il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono responsabilità dell'utente. Il prodotto ricostituito non deve essere conservato in frigorifero.

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un unico periodo non superiore a 6 mesi. Riportare il periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Al termine di questo periodo, non riporre il prodotto in frigorifero, ma utilizzarlo immediatamente o scartarlo.

### 5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

### 5.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere e il solvente sono forniti in flaconcini di vetro monodose, EP (polvere: idrolitico tipo II; solvente: idrolitico tipo I) chiusi con tappi di gomma butilica, EP.

**Ciascuna confezione contiene:** 1 flaconcino di Talate 250 UI / 190 UI

1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili (5 ml)  
1 set di trasferimento/filtraggio  
1 siringa monouso (5 ml)  
1 ago monouso  
1 set da infusione a farfalla

Confezione: 1 x 250 UI / 190 UI

## 5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione, utilizzare solo il set di somministrazione fornito nella confezione. Talate deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione, poiché il preparato non contiene conservanti.

Si consiglia di lavare i dispositivi di accesso venoso impiantati con soluzione salina isotonica prima e dopo l'infusione di Talate.

### Ricostituzione della polvere

Utilizzare una tecnica asettica!

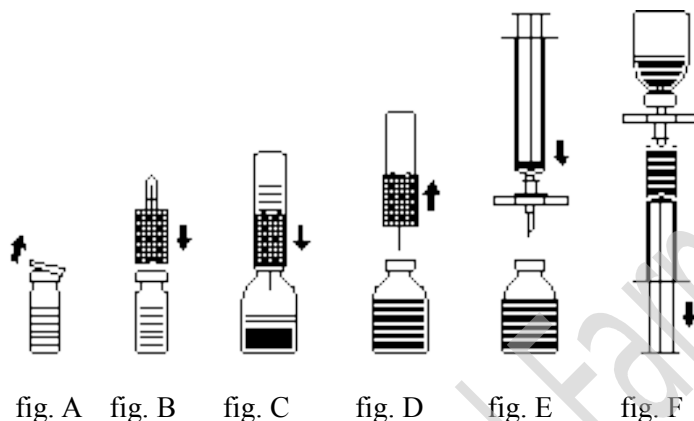
1. Portare il flaconcino chiuso che contiene il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente (massimo 37°C).
2. Rimuovere i tappi protettivi dal flaconcino della polvere e dal flaconcino del solvente (fig. A) e pulire i tappi in gomma di entrambi.
3. Posizionare e premere il bordo ondulato del set di trasferimento sul flaconcino del solvente (fig. B).
4. Rimuovere la copertura di protezione dall'altra estremità del set di trasferimento facendo attenzione a non toccare l'estremità esposta.
5. Capovolgere il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato, sul flaconcino della polvere e inserire l'ago attraverso il tappo in gomma del flaconcino della polvere (fig. C). Il solvente passa nel flaconcino della polvere per effetto del vuoto.
6. Dopo circa un minuto, separare i due flaconcini rimuovendo il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato dal flaconcino della polvere (fig. D). Poiché il preparato si dissolve facilmente, non agitare, o farlo delicatamente, il flaconcino di concentrato. **NON AGITARE IL CONTENUTO DEL FLACONCINO. NON CAPOVOLGERE IL FLACONCINO DELLA POLVERE FINO A QUANDO NON SI È PRONTI AD ASPIRARE IL CONTENUTO.**
7. Dopo la ricostituzione, controllare visivamente la soluzione preparata per rilevare particelle o colorazione anomala prima della somministrazione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente. Tuttavia, anche se la procedura di ricostituzione viene seguita attentamente, è possibile che siano visibili delle piccole particelle. Il set di filtraggio fornito consente di rimuovere le particelle e il titolo indicato sull'etichetta non sarà ridotto. Soluzioni di prodotto ricostituito che risultano torbide o che presentano depositi non devono essere utilizzate.

### Somministrazione:

Utilizzare una tecnica asettica!

1. Per evitare che particelle provenienti dai tappi in gomma vengano somministrate con il medicinale (rischio di microembolia), utilizzare il set di filtraggio fornito. Per aspirare il preparato, posizionare il set di filtraggio sulla siringa monouso fornita e inserirla nel tappo di gomma (fig. E).

2. Scollegare per un momento la siringa dal set di filtraggio. L'aria entra nel flaconcino della polvere e l'eventuale schiuma collassa. Aspirare quindi la soluzione nella siringa attraverso il set di filtraggio (fig. F).
3. Scollegare la siringa dal set di filtraggio e iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di iniezione: 2 ml al minuto) con il set di infusione a farfalla fornito (o con l'ago monouso fornito).



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

## 6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

Talate 250 UI / 190 UI AIC n.: 037148018

## 8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2006

Data del rinnovo più recente: 16 ottobre 2012

## 9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del farmaco (<https://www.aifa.gov.it/>).

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talate 500 UI / 375 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi: fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII umano della coagulazione<sup>1</sup> e 375 UI di fattore di von Willebrand umano<sup>2</sup> (VWF:RCo).

Talate 500 UI / 375 UI dopo ricostituzione contiene all'incirca 100 UI/ml di fattore VIII umano della coagulazione e 75 UI/ml di fattore di von Willebrand umano.

Il titolo (UI) di fattore VIII viene determinato per mezzo del test cromogenico della farmacopea europea. L'attività specifica di Talate è di  $70 \pm 30$  UI FVIII/mg di proteina<sup>3</sup>. Il titolo (UI) di VWF viene determinato per mezzo del test dell'attività del cofattore ristocetina (VWF:RCo) della farmacopea europea.

Prodotto dal plasma umano di donatori.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (9,8 mg per flaconcino).

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

### 2. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o solido friabile di colore bianco o giallo pallido.

### 3. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 3.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da deficit congenito (emofilia A) o acquisito di fattore VIII.

---

1 Il titolo di FVIII è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per concentrati di FVIII.

2 Il fattore di von Willebrand umano, espresso come attività del co-fattore ristocetina, è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per il fattore di von Willebrand Concentrato.

3 Senza agente stabilizzante (albumina), l'attività specifica massima con un rapporto 1:1 tra attività di fattore VIII e fattore-antigene di von Willebrand è di 100 UI di fattore VIII per mg di proteina.

Trattamento di episodi emorragici in pazienti affetti da malattia di von Willebrand con deficit di fattore VIII, nel caso in cui non siano disponibili preparazioni specifiche efficaci nel trattamento della malattia di

von Willebrand e quando il trattamento con desmopressina (DDAVP) da solo è inefficace o controindicato.

### 3.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento delle alterazioni emostatiche.

#### Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di un test coagulativo (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando differenti emivita e recupero. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

#### Posologia

##### *Dosaggio in pazienti affetti da emofilia A*

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 somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica di fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite ad uno standard internazionale per fattore VIII nel plasma).

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

Il calcolo della dose di fattore VIII richiesta si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di circa il 2% dell'attività normale.

La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

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

La quantità e la frequenza della somministrazione devono sempre essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso.

##### *Emorragie e interventi chirurgici*

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica (determinati in % o in UI/dl) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente.

La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

Grado dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico	Livello di fattore VIII richiesto (% del normale) (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)
<b>Emorragie</b> Ematomi in fase precoce, emorragie muscolari o orali	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore 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 muscolari o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore 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'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione del rischio
<b>Interventi chirurgici</b> <i>Minori</i> Incluse le avulsioni dentarie	30 - 60	Ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80 - 100 (pre e post intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore 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)

In certe circostanze (es. presenza di un inibitore a basso titolo), possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

#### *Profilassi a lungo termine*

Per la profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi normali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

#### *Dosaggio nella malattia di von Willebrand*

La terapia sostitutiva con Talate utilizzata per controllare le emorragie segue le linee guida fornite per il trattamento dell'emofilia A.

Poiché Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di fattore VIII:C, che può portare ad un aumento del rischio di trombosi.

#### *Popolazione pediatrica*

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Il dosaggio nell'emofilia A nei bambini e negli adolescenti di età <18 anni si basa sul peso corporeo e pertanto si basa generalmente sulle stesse linee guida degli adulti. La quantità e la frequenza di somministrazione devono essere sempre orientate all'efficacia clinica nel singolo caso (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Talate deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. La velocità di somministrazione massima non deve superare 2 ml al minuto.

#### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

### **3.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **3.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con l'uso di Talate. 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 sintomi precoci delle reazioni da ipersensibilità che comprendono eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, rash, arrossamento, prurito, edema (incluso edema facciale e palpebrale), senso di costrizione toracica, sibili, dispnea, dolore toracico, tachicardia, ipotensione e anafilassi fino a shock allergico. In caso di shock, è necessario mettere in atto gli standard medici per il trattamento dello shock.

#### Inibitori (Pazienti con emofilia A)

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

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 appropriata osservazione clinica 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 test di determinazione della presenza di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

### Eventi cardiovascolari

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

#### Inibitori (Pazienti con malattia di von Willebrand)

Pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente quella di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Nel caso in cui non si raggiungano i livelli di attività di fattore di VWF:RCo plasmatico desiderati, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere effettuato un esame idoneo a determinare se è presente un inibitore del fattore di von Willebrand. In pazienti con alti livelli di inibitori, la terapia con il fattore di von Willebrand può non risultare efficace, per cui devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

### Eventi trombotici

Esiste il rischio di insorgenza di eventi trombotici, particolarmente in pazienti che hanno fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per i sintomi precoci di trombosi. Deve essere istituita una profilassi contro il tromboembolismo venoso, in accordo alle correnti raccomandazioni. Poiché Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono Talate, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare il permanere di eccessivi livelli di FVIII:C nel plasma, che possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure assunte sono considerate efficaci per virus provvisti di capsidi quali il virus dell'immunodeficienza umano (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus privo di capsidi dell'epatite A (HAV). Le misure intraprese possono avere un'efficacia limitata verso i virus privi di capsidi quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (ad esempio, anemia emolitica).

Deve essere presa in considerazione un'adeguata vaccinazione (epatite A e B) nei pazienti sottoposti a trattamento regolare o ripetuto con prodotti a base di fattore VIII derivati da plasma umano.

Talate contiene isoagglutinine dei gruppi sanguigni (anti-A e anti-B). In pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB, può insorgere emolisi a seguito di somministrazioni ripetute a brevi intervalli di tempo, o a seguito di somministrazione di dosi molto elevate.

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 9,8 mg di sodio in ogni flaconcino, equivalente allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

### Popolazione pediatrica

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati clinici disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai pazienti pediatrici.

### **3.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Talate.

Non è stata riportata alcuna interazione di prodotti a base di fattore VIII umano della coagulazione con altri prodotti medicinali.

### **3.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati realizzati studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. Poiché l'emofilia A è rara nelle donne, non sono disponibili dati sull'uso di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Talate deve essere usato in caso di gravidanza e allattamento solo se chiaramente indicato.

Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da parvovirus B19.

Non sono stati stabiliti gli effetti di Talate sulla fertilità.

### **3.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono informazioni sugli effetti di Talate sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **3.8 Effetti indesiderati**

#### **Possibili effetti indesiderati con prodotti a base di fattore VIII ottenuti da plasma umano:**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e pizzicore sul sito di infusione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, rash, cefalea, eruzioni cutanee, prurito, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, formicolio, vomito, affanno) sono stati osservati raramente e in alcuni casi possono progredire fino ad anafilassi grave (incluso lo shock anafilattico). I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico in caso di insorgenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti con la malattia di von Willebrand, particolarmente quella di tipo 3, molto raramente possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Se si presentano tali inibitori, la condizione si manifesterà come una risposta clinica inadeguata.

Questi anticorpi possono manifestarsi in stretta associazione con reazioni anafilattiche. Pertanto, i pazienti con reazioni anafilattiche dovranno essere valutati per verificare la presenza di un inibitore. In tutti i casi sopra citati, si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

A seguito di somministrazione di dosi elevate a pazienti con gruppo sanguigno A, B o AB possono insorgere casi di emolisi.

Per quanto riguarda le informazioni di sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

### **Effetti indesiderati basati su dati ottenuti da studi clinici ed esperienza post-marketing per Talate:**

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente è in accordo alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate sulla base dei seguenti criteri:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  fino a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune <sup>1</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTPs) <sup>2</sup> Molto comune (PUPs) <sup>2</sup>
	Coagulopatia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
	Patologie del sistema nervoso	Parestesia
Capogiro		Non nota
Cefalea		Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
	Palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
	Rossore	Non nota
	Pallore	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
	Tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali	Vomito	Non nota
	Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non nota
	Eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa e eruzione cutanea papulare)	Non nota
	Prurito	Non nota
	Eritema	Non nota
	Iperidrosi	Non nota
	Neurodermatite	Non nota

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico	Non nota
	Fastidio al torace	Non nota
	Edema (incluso edema periferico, palpebrale e facciale)	Non nota
	Piressia	Non nota
	Brividi	Non nota
	Reazioni sul sito di iniezione (incluso bruciore)	Non nota
	Dolore	Non nota

<sup>1</sup> Una reazione di ipersensibilità in 329 infusioni nel corso di uno studio clinico in 5 pazienti.

<sup>2</sup> La frequenza si basa su studi effettuati con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

### **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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **3.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Possono insorgere eventi tromboembolici. Vedere paragrafo 4.4.

Può verificarsi emolisi nei pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB. Vedere paragrafo 4.4.

## **4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **4.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue in combinazione con il fattore di von Willebrand – Codice ATC: B02BD06.

#### Meccanismo di azione

Il complesso fattore VIII/von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche.

Se infuso in un paziente emofilo, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nel circolo ematico 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 problema di coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli del fattore VIII:C che causa emorragie gravi a carico delle articolazioni, dei muscoli e di organi interni, sia spontaneamente che 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 e della diatesi emorragica.

Oltre al ruolo di proteina che protegge il fattore VIII, il fattore di von Willebrand (VWF) media l'adesione delle piastrine a siti di lesione vascolare e svolge un ruolo nell'aggregazione delle piastrine.

#### 4.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti i parametri farmacocinetici per Talate sono stati misurati in soggetti con emofilia A grave (livello di fattore VIII  $\leq$  1%). L'analisi dei campioni plasmatici è stata condotta in un laboratorio centrale per mezzo di un test cromogenico del FVIII. I parametri farmacocinetici ottenuti da uno studio crossover di Talate in 18 pazienti precedentemente trattati di età superiore ai 12 anni sono elencati nella tabella sottostante.

Riepilogo dei parametri farmacocinetici di Talate somministrato a 18 pazienti affetti da emofilia A grave (dose = 50 UI/kg)

Parametro	Media	DS	Media	90% CI
	AUC <sub>0-∞</sub> ([UIxh]/mL)	12,2	3,1	12,4
C <sub>max</sub> (UI/mL)	1,0	0,3	0,9	da 0,8 a 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	da 0,3 a 0,3
Emivita terminale (h)	12,7	3,2	12,2	da 10,8 a 15,3
Clearance (mL/h)	283	146	232	da 199 a 254
Tempo di residenza medio (h)	15,3	3,6	15,3	da 12,1 a 17,2
V <sub>ss</sub> (mL)	4166	2021	3613	da 2815 a 4034
Recupero incrementale ([UI/mL]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	da 0,016 a 0,020

#### 4.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII umano della coagulazione del sangue contenuto in Talate è un normale costituente del plasma umano e agisce come il fattore VIII endogeno.

I dati non-clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e immunogenicità.

### 5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 5.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Albumina umana  
Glicina  
Sodio cloruro  
Sodio citrato  
Lisina • HCl  
Calcio cloruro

#### Solvente

Acqua sterile per preparazioni iniettabili

## 5.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Deve essere utilizzato solo il set di infusione presente nella confezione in quanto può verificarsi fallimento del trattamento a causa dell'adsorbimento di fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcune attrezzature utilizzate per l'infusione.

## 5.3 Periodo di validità

2 anni.

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto dopo ricostituzione per 3 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica (condizioni asettiche controllate e convalidate), il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono responsabilità dell'utente. Il prodotto ricostituito non deve essere conservato in frigorifero.

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un unico periodo non superiore a 6 mesi. Riportare il periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Al termine di questo periodo, non riporre il prodotto in frigorifero, ma utilizzarlo immediatamente o scartarlo.

## 5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

## 5.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere e il solvente sono forniti in flaconcini di vetro monodose, EP (polvere: idrolitico tipo II; solvente: idrolitico tipo I) chiusi con tappi di gomma butilica, EP.

#### **Ciascuna confezione contiene:**

1 flaconcino di Talate 500 UI / 375 UI  
1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili (5 ml)  
1 set di trasferimento/filtraggio  
1 siringa monouso (5 ml)  
1 ago monouso  
1 set da infusione a farfalla

Confezione: 1 x 500 UI / 375 UI

## 5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione, utilizzare solo il set di somministrazione fornito nella confezione. Talate deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione, poiché il preparato non contiene conservanti.

Si consiglia di lavare i dispositivi di accesso venoso impiantati con soluzione salina isotonica prima e dopo l'infusione di Talate.

### Ricostituzione della polvere

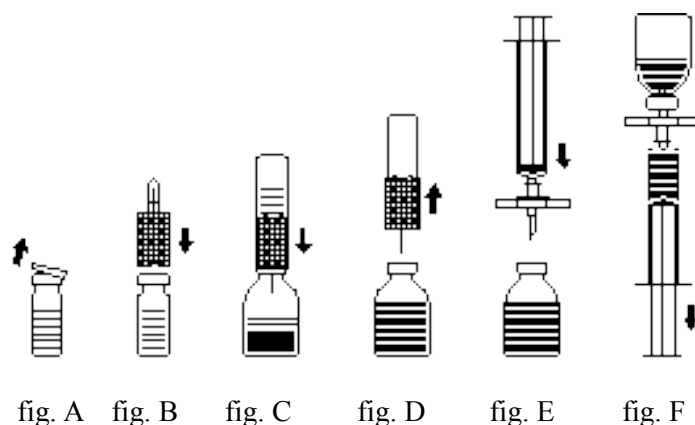
Utilizzare una tecnica asettica!

1. Portare il flaconcino chiuso che contiene il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente (massimo 37°C).
2. Rimuovere i tappi protettivi dal flaconcino della polvere e dal flaconcino del solvente (fig. A) e pulire i tappi in gomma di entrambi.
3. Posizionare e premere il bordo ondulato del set di trasferimento sul flaconcino del solvente (fig. B).
4. Rimuovere la copertura di protezione dall'altra estremità del set di trasferimento facendo attenzione a non toccare l'estremità esposta.
5. Capovolgere il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato sul flaconcino della polvere e inserire l'ago attraverso il tappo in gomma del flaconcino della polvere (fig. C). Il solvente passa nel flaconcino della polvere per effetto del vuoto.
6. Dopo circa un minuto, separare i due flaconcini rimuovendo il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato dal flaconcino della polvere (fig. D). Poiché il preparato si dissolve facilmente, non agitare, o farlo delicatamente, il flaconcino di concentrato. **NON AGITARE IL CONTENUTO DEL FLACONCINO. NON CAPOVOLGERE IL FLACONCINO DELLA POLVERE FINO A QUANDO NON SI È PRONTI AD ASPIRARE IL CONTENUTO.**
7. Dopo la ricostituzione, controllare visivamente la soluzione preparata per rilevare particelle o colorazione anomala prima della somministrazione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente. Tuttavia, anche se la procedura di ricostituzione viene seguita attentamente, è possibile che siano visibili delle piccole particelle. Il set di filtraggio fornito consente di rimuovere le particelle e il titolo indicato sull'etichetta non sarà ridotto. Soluzioni di prodotto ricostituito che risultano torbide o che presentano depositi non devono essere utilizzate.

### Somministrazione:

Utilizzare una tecnica asettica!

1. Per evitare che particelle provenienti dai tappi in gomma vengano somministrate con il medicinale (rischio di microembolia), utilizzare il set di filtraggio fornito. Per aspirare il preparato, posizionare il set di filtraggio sulla siringa monouso fornita e inserirla nel tappo di gomma (fig. E).
2. Scollegare per un momento la siringa dal set di filtraggio. L'aria entra nel flaconcino della polvere e l'eventuale schiuma collassa. Aspirare quindi la soluzione nella siringa attraverso il set di filtraggio (fig. F).
3. Scollegare la siringa dal set di filtraggio e iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di iniezione: 2 ml al minuto) con il set di infusione a farfalla fornito (o con l'ago monouso fornito).



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

## 6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

Talate 500 UI / 375 UI AIC n.: 037148020

## 8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2006  
 Data del rinnovo più recente: 16 ottobre 2012

## 9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del Farmaco (<https://www.aifa.gov.it/>).



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talate 1000 UI / 750 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 10. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi: fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di fattore VIII umano della coagulazione<sup>1</sup> e 750 UI di fattore di von Willebrand umano<sup>2</sup> (VWF:RCo).

Talate 1000 UI / 750 UI dopo ricostituzione contiene all'incirca 100 UI/ml di fattore VIII umano della coagulazione e 75 UI/ml di fattore di von Willebrand umano.

Il titolo (UI) di fattore VIII viene determinato per mezzo del test cromogenico della farmacopea europea. L'attività specifica di Talate è di  $70 \pm 30$  UI FVIII/mg di proteina<sup>3</sup>. Il titolo (UI) di VWF viene determinato per mezzo del test dell'attività del cofattore ristocetina (VWF:RCo) della farmacopea europea.

Prodotto dal plasma umano di donatori.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (19,6 mg per flaconcino).

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

### 11. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o solido friabile di colore bianco o giallo pallido.

### 12. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 12.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da deficit congenito (emofilia A) o acquisito di fattore VIII.

---

<sup>1</sup> Il titolo di FVIII è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per concentrati di FVIII.

<sup>2</sup> Il fattore di von Willebrand umano, espresso come attività del co-fattore ristocetina, è stato determinato sulla base dello standard internazionale WHO per il fattore di von Willebrand Concentrato.

<sup>3</sup> Senza agente stabilizzante (albumina), l'attività specifica massima con un rapporto 1:1 tra attività di fattore VIII e fattore-antigene di von Willebrand è di 100 UI di fattore VIII per mg di proteina.

Trattamento di episodi emorragici in pazienti affetti da malattia di von Willebrand con deficit di fattore VIII, nel caso in cui non siano disponibili preparazioni specifiche efficaci nel trattamento della malattia di von Willebrand e quando il trattamento con desmopressina (DDAVP) da solo è inefficace o controindicato.

## 12.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento delle alterazioni emostatiche.

### Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento è consigliabile eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di un test coagulativo (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta verso il fattore VIII può variare a seconda del singolo paziente, mostrando differenti emivita e recupero. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

### Posologia

#### *Dosaggio in pazienti affetti da emofilia A*

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 somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica di fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite ad uno standard internazionale per fattore VIII nel plasma).

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

Il calcolo della dose di fattore VIII richiesta si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di circa il 2% dell'attività normale.

La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

**Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) x 0,5**

La quantità e la frequenza della somministrazione devono sempre essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso.

#### *Emorragie e interventi chirurgici*

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica (determinati in % o in UI/dl) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente.

La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

<b>Grado dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico</b>	<b>Livello di fattore VIII richiesto (% del normale) (UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)</b>
<b>Emorragie</b>		
Emartro in fase precoce, emorragie muscolari o orali	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematriti più estesi, emorragie muscolari o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore 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'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione del rischio
<b>Interventi chirurgici</b>		
<i>Minori</i> Incluse le avulsioni dentarie	30 - 60	Ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<i>Maggiori</i>	80 - 100 (pre e post intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore 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)

In certe circostanze (es. presenza di un inibitore a basso titolo), possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

#### *Profilassi a lungo termine*

Per la profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi normali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

#### *Dosaggio nella malattia di von Willebrand*

La terapia sostitutiva con Talate utilizzata per controllare le emorragie segue le linee guida fornite per il trattamento dell'emofilia A.

Poiché Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di fattore VIII:C, che può portare ad un aumento del rischio di trombosi.

### *Popolazione pediatrica*

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Il dosaggio nell'emofilia A nei bambini e negli adolescenti di età <18 anni si basa sul peso corporeo e pertanto si basa generalmente sulle stesse linee guida degli adulti. La quantità e la frequenza di somministrazione devono essere sempre orientate all'efficacia clinica nel singolo caso (vedere paragrafo 4.4). In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosaggi maggiori.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Talate deve essere somministrato lentamente per via endovenosa. La velocità di somministrazione massima non deve superare 2 ml al minuto.

### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

### **12.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **12.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con l'uso di Talate. 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 sintomi precoci delle reazioni da ipersensibilità che comprendono eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, rash, arrossamento, prurito, edema (incluso edema facciale e palpebrale), senso di costrizione toracica, sibili, dispnea, dolore toracico, tachicardia, ipotensione e anafilassi fino a shock allergico. In caso di shock, è necessario mettere in atto gli standard medici per il trattamento dello shock.

#### Inibitori (Pazienti con emofilia A)

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

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 appropriata osservazione clinica 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 test di determinazione della presenza di inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

#### Eventi cardiovascolari

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

#### Inibitori (Pazienti con malattia di von Willebrand)

Pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente quella di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Nel caso in cui non si raggiungano i livelli di attività di fattore di VWF:RCo plasmatico desiderati, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere effettuato un esame idoneo a determinare se è presente un inibitore del fattore di von Willebrand. In pazienti con alti livelli di inibitori, la terapia con il fattore di von Willebrand può non risultare efficace, per cui devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

#### Eventi trombotici

Esiste il rischio di insorgenza di eventi trombotici, particolarmente in pazienti che hanno fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per i sintomi precoci di trombosi. Deve essere istituita una profilassi contro il tromboembolismo venoso, in accordo alle correnti raccomandazioni. Poiché Talate contiene un quantitativo relativamente elevato di fattore VIII in rapporto al VWF, il medico curante deve essere consapevole che il trattamento continuato può causare un aumento eccessivo di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono Talate, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare il permanere di eccessivi livelli di FVIII:C nel plasma, che possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure assunte sono considerate efficaci per virus provvisti di capsidi quali il virus dell'immunodeficienza umano (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus privo di capsidi dell'epatite A (HAV). Le misure intraprese possono avere un'efficacia limitata verso i virus privi di capsidi quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (ad esempio, anemia emolitica).

Deve essere presa in considerazione un'adeguata vaccinazione (epatite A e B) nei pazienti sottoposti a trattamento regolare o ripetuto con prodotti a base di fattore VIII derivati da plasma umano.

Talate contiene isoagglutinine dei gruppi sanguigni (anti-A e anti-B). In pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB, può insorgere emolisi a seguito di somministrazioni ripetute a brevi intervalli di tempo, o a seguito di somministrazione di dosi molto elevate.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 19,6 mg di sodio in ogni flaconcino, equivalente a circa l'1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

#### Popolazione pediatrica

Il prodotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età inferiore a 6 anni che hanno un'esposizione limitata ai prodotti a base di fattore VIII, poiché i dati clinici disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai pazienti pediatrici.

#### **12.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Talate.

Non è stata riportata alcuna interazione di prodotti a base di fattore VIII umano della coagulazione con altri prodotti medicinali.

#### **12.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati realizzati studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. Poiché l'emofilia A è rara nelle donne, non sono disponibili dati sull'uso di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Talate deve essere usato in caso di gravidanza e allattamento solo se chiaramente indicato.

Vedere il paragrafo 4.4 per le informazioni relative all'infezione da parvovirus B19.

Non sono stati stabiliti gli effetti di Talate sulla fertilità.

#### **12.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono informazioni sugli effetti di Talate sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **12.8 Effetti indesiderati**

##### **Possibili effetti indesiderati con prodotti a base di fattore VIII ottenuti da plasma umano:**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e pizzicore sul sito di infusione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, rash, cefalea, eruzioni cutanee, prurito, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, formicolio, vomito, affanno) sono stati osservati raramente e in alcuni casi possono progredire fino ad anafilassi grave (incluso lo shock anafilattico). I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico in caso di insorgenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti con la malattia di von Willebrand, particolarmente quella di tipo 3, molto raramente possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore di von Willebrand. Se si presentano tali inibitori, la condizione si manifesterà come una risposta clinica inadeguata.

Questi anticorpi possono manifestarsi in stretta associazione con reazioni anafilattiche. Pertanto, i pazienti con reazioni anafilattiche dovranno essere valutati per verificare la presenza di un inibitore.

In tutti i casi sopra citati, si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

A seguito di somministrazione di dosi elevate a pazienti con gruppo sanguigno A, B o AB possono insorgere casi di emolisi.

Per quanto riguarda le informazioni di sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

### **Effetti indesiderati basati su dati ottenuti da studi clinici ed esperienza post-marketing per Talate:**

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente è in accordo alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate sulla base dei seguenti criteri:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  fino a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune <sup>1</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTPs) <sup>2</sup> Molto comune (PUPs) <sup>2</sup>
	Coagulopatia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Parestesia	Non nota
	Capogiro	Non nota
	Cefalea	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
	Palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
	Rossore	Non nota
	Pallore	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
	Tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali	Vomito	Non nota
	Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Non nota
	Eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa e	Non nota

	eruzione cutanea papulare)	
	Prurito	Non nota
	Eritema	Non nota
	Iperidrosi	Non nota
	Neurodermatite	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico	Non nota
	Fastidio al torace	Non nota
	Edema (incluso edema periferico, palpebrale e facciale)	Non nota
	Piressia	Non nota
	Brividi	Non nota
	Reazioni sul sito di iniezione (incluso bruciore)	Non nota
	Dolore	Non nota

<sup>1</sup> Una reazione di ipersensibilità in 329 infusioni nel corso di uno studio clinico in 5 pazienti.

<sup>2</sup> La frequenza si basa su studi effettuati con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 12.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Possono insorgere eventi tromboembolici. Vedere paragrafo 4.4.

Può verificarsi emolisi nei pazienti con gruppo sanguigno A, B, o AB. Vedere paragrafo 4.4.

## 13. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 13.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue in combinazione con il fattore di von Willebrand – Codice ATC: B02BD06.

#### Meccanismo d'azione



Il complesso fattore VIII/von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche.

Se infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nel circolo ematico 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 problema di coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli del fattore VIII:C che causa emorragie gravi a carico delle articolazioni, dei muscoli e di organi interni, sia spontaneamente che 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 e della diatesi emorragica.

Oltre al ruolo di proteina che protegge il fattore VIII, il fattore di von Willebrand (VWF) media l'adesione delle piastrine a siti di lesione vascolare e svolge un ruolo nell'aggregazione delle piastrine.

### 13.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti i parametri farmacocinetici per Talate sono stati misurati in soggetti con emofilia A grave (livello di fattore VIII  $\leq$  1%). L'analisi dei campioni plasmatici è stata condotta in un laboratorio centrale per mezzo di un test cromogenico del FVIII. I parametri farmacocinetici ottenuti da uno studio crossover di Talate in 18 pazienti precedentemente trattati di età superiore ai 12 anni sono elencati nella tabella sottostante.

Riepilogo dei parametri farmacocinetici di Talate somministrato a 18 pazienti affetti da emofilia A grave (dose = 50 UI/kg):

Parametro				
	Media	DS	Media	90% CI
AUC <sub>0-∞</sub> ([UIxh]/mL)	12,2	3,1	12,4	da 11,1 a 13,2
C <sub>max</sub> (UI/mL)	1,0	0,3	0,9	da 0,8 a 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	da 0,3 a 0,3
Emivita terminale (h)	12,7	3,2	12,2	da 10,8 a 15,3
Clearance (mL/h)	283	146	232	da 199 a 254
Tempo di residenza medio (h)	15,3	3,6	15,3	da 12,1 a 17,2
V <sub>ss</sub> (mL)	4166	2021	3613	da 2815 a 4034
Recupero incrementale ([UI/mL]/[UI/kg])	0,020	0,006	0,019	da 0,016 a 0,020

### 13.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII umano della coagulazione del sangue contenuto in Talate è un normale costituente del plasma umano e agisce come il fattore VIII endogeno.

I dati non-clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tolleranza locale e immunogenicità.

## 14. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 14.1 Elenco degli eccipienti

## Polvere

Albumina umana  
Glicina  
Sodio cloruro  
Sodio citrato  
Lisina • HCl  
Calcio cloruro

## Solvente

Acqua sterile per preparazioni iniettabili

### **14.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Deve essere utilizzato solo il set di infusione presente nella confezione in quanto può verificarsi fallimento del trattamento a causa dell'adsorbimento di fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcune attrezzature utilizzate per l'infusione.

### **14.3 Periodo di validità**

2 anni.

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto dopo ricostituzione per 3 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica (condizioni asettiche controllate e convalidate), il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono responsabilità dell'utente. Il prodotto ricostituito non deve essere conservato in frigorifero.

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un unico periodo non superiore a 6 mesi. Riportare il periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Al termine di questo periodo, non riporre il prodotto in frigorifero, ma utilizzarlo immediatamente o scartarlo.

### **14.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

### **14.5 Natura e contenuto del contenitore**

La polvere e il solvente sono forniti in flaconcini di vetro monodose, EP (polvere: idrolitico tipo II; solvente: idrolitico tipo I) chiusi con tappi di gomma butilica, EP.

#### **Ciascuna confezione contiene:**

1 flaconcino di Talate 1000 UI / 750 UI

1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili (10 ml)

1 set di trasferimento/filtraggio

1 siringa monouso (10 ml)  
1 ago monouso  
1 set da infusione a farfalla

Confezione: 1 x 1000 UI / 750 UI

#### 14.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione, utilizzare solo il set di somministrazione fornito nella confezione. Talate deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione, poiché il preparato non contiene conservanti.

Si consiglia di lavare i dispositivi di accesso venoso impiantati con soluzione salina isotonica prima e dopo l'infusione di Talate.

#### Ricostituzione della polvere

Utilizzare una tecnica asettica!

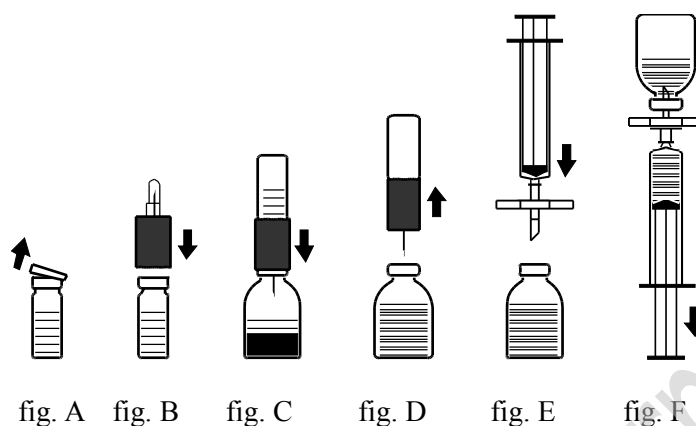
1. Portare il flaconcino chiuso che contiene il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente (massimo 37°C).
2. Rimuovere i tappi protettivi dal flaconcino della polvere e dal flaconcino del solvente (fig. A) e pulire i tappi in gomma di entrambi.
3. Posizionare e premere il bordo ondulato del set di trasferimento sul flaconcino del solvente (fig. B).
4. Rimuovere la copertura di protezione dall'altra estremità del set di trasferimento facendo attenzione a non toccare l'estremità esposta.
5. Capovolgere il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato sul flaconcino della polvere e inserire l'ago attraverso il tappo in gomma del flaconcino della polvere (fig. C). Il solvente passa nel flaconcino della polvere per effetto del vuoto.
6. Dopo circa un minuto, separare i due flaconcini rimuovendo il set di trasferimento con il flaconcino di solvente collegato dal flaconcino della polvere (fig. D). Poiché il preparato si dissolve facilmente, non agitare, o farlo delicatamente, il flaconcino di concentrato. **NON AGITARE IL CONTENUTO DEL FLACONCINO. NON CAPOVOLGERE IL FLACONCINO DELLA POLVERE FINO A QUANDO NON SI È PRONTI AD ASPIRARE IL CONTENUTO.**
7. Dopo la ricostituzione, controllare visivamente la soluzione preparata per rilevare particelle o colorazione anomala prima della somministrazione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente. Tuttavia, anche se la procedura di ricostituzione viene seguita attentamente, è possibile che siano visibili delle piccole particelle. Il set di filtraggio fornito consente di rimuovere le particelle e il titolo indicato sull'etichetta non sarà ridotto. Soluzioni di prodotto ricostituito che risultano torbide o che presentano depositi non devono essere utilizzate.

#### Somministrazione:

Utilizzare una tecnica asettica!

1. Per evitare che particelle provenienti dai tappi in gomma vengano somministrate con il medicinale (rischio di microembolia), utilizzare il set di filtraggio fornito. Per aspirare il preparato, posizionare il set di filtraggio sulla siringa monouso fornita e inserirla nel tappo di gomma (fig. E).
2. Scollegare per un momento la siringa dal set di filtraggio. L'aria entra nel flaconcino della polvere e l'eventuale schiuma collassa. Aspirare quindi la soluzione nella siringa attraverso il set di filtraggio (fig. F).

3. Scollegare la siringa dal set di filtraggio e iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di iniezione: 2 ml al minuto) con il set di infusione a farfalla fornito (o con l'ago monouso fornito).



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

#### 15. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

Talate 1000 UI / 750 UI AIC n.: 037148032

#### 17. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2006  
Data del rinnovo più recente: 16 ottobre 2012

#### 18. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del Farmaco (<https://www.aifa.gov.it>).