

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPHANATE 250 UI + 300 UI / 5 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione
ALPHANATE 500 UI + 600 UI / 5 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione
ALPHANATE 1000 UI + 1200 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione
ALPHANATE 1500 UI + 1800 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione
ALPHANATE 2000 UI + 2400 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Complesso di Fattore VIII umano della coagulazione e Fattore von Willebrand umano.

Alphanate è una polvere liofilizzata per soluzione per infusione, che contiene nominalmente 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI o 2000 UI di fattore VIII umano della coagulazione e 300 UI, 600 UI, 1200 UI, 1800 UI o 2400 UI di fattore von Willebrand (VWF) umano per flaconcino.

Il prodotto, dopo ricostituzione con 5 ml (per i formati da 250 UI e 500 UI) o 10 ml (per i formati da 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI) di acqua per preparazioni iniettabili, contiene approssimativamente:

| | |
|--------------------------------------|--|
| ALPHANATE 250 UI + 300 UI / 5ml: | Contiene 50 UI di FVIII/ml e 60 UI di VWF/ml |
| ALPHANATE 500 UI + 600 UI / 5 ml: | Contiene 100 UI di FVIII/ml e 120 UI di VWF/ml |
| ALPHANATE 1000 UI + 1200 UI / 10 ml: | Contiene 100 UI di FVIII/ml e 120 UI di VWF/ml |
| ALPHANATE 1500 UI + 1800 UI / 10 ml: | Contiene 150 UI di FVIII/ml e 180 UI di VWF/ml |
| ALPHANATE 2000 UI + 2400 UI / 10 ml: | Contiene 200 UI di FVIII/ml e 240 UI di VWF/ml |

L'attività del FVIII:C (UI) è determinata impiegando il saggio cromogenico della Farmacopea Europea, nonché uno standard di riferimento calibrato in accordo allo Standard Internazionale dell'OMS (FVIII:C UI).

L'attività specifica di Alphanate è non meno di 100 UI di FVIII/mg di proteina.

L'attività specifica dopo separazione, mediante gel filtrazione, del FVIII:C dal VWF è 1000-3000 UI FVIII:C/mg proteine.

L'attività specifica di Alphanate è compresa tra 2,5 e 10 UI di VWF:RC₀/mg di proteine, a seconda della sua concentrazione (250, 500, 1000, 1500 UI o 2000 UI).

L'attività del VWF (UI) è determinata con l'attività del cofattore della ristocetina (VWF:RC₀) comparato allo Standard Internazionale per il fattore von Willebrand (OMS).

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipiente con effetti noti:

Il contenuto di sodio in Alphanate 250, 500, 1000 e 1500 UI non supera i 23 mg per flaconcino (4,6 mg/ml nelle presentazioni da 250 e 500 UI e 2,3 mg/ml nelle presentazioni da 1000 e 1500 UI).

Il contenuto di sodio in Alphanate 2000 UI non supera 34,5 mg per flaconcino (3,4 mg/ml). Ciò equivale a 1,15% e 1,72%, rispettivamente, della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di

2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a regime sodico controllato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Alphanate si presenta come un flaconcino contenente una polvere igroscopica o un solido friabile di colore bianco o giallo chiaro e una siringa preriempita con acqua per preparazioni inettibili (solvente).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Alphanate può essere usato nel trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.
- Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).
- Profilassi e trattamento delle emorragie o del sanguinamento chirurgico nella malattia di von Willebrand (VWD) quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) è inefficace o controindicato.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Il trattamento deve essere intrapreso sotto la supervisione di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Carenza di fattore VIII

Le dosi e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate agli attuali standard OMS per prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma viene espressa o in percentuale (relativamente al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relativamente a uno Standard Internazionale per il fattore VIII plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII contenuta in 1 ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII da 1,5 a 2% dell'attività normale (1,5 - 2 UI/dl).

La dose necessaria si determina applicando la formula seguente:

$$\text{Unità necessarie (UI)} = \text{Peso corporeo (kg)} \times \text{Aumento desiderato di fattore VIII (\%)} \times 0,5 \text{ (UI/dl)}$$

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre tendere al raggiungimento dell'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII nel periodo corrispondente non deve scendere al di sotto del dato livello di attività plasmatica (in % del normale o UI/dl).

La seguente tabella può essere usata per guidare il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

| Grado dell'emorragia. Tipo di procedura chirurgica | Livelli di fattore VIII necessari (%) (UI/dl) | Frequenza delle somministrazioni (ore). Durata della terapia (giorni) |
|---|--|---|
| Emorragia | | |
| Emartro recente, emorragia intramuscolare o nel cavo orale. | 20 - 40 | Ripetere ogni 12 - 24 ore. Almeno 1 giorno, fino a quando l'episodio emorragico evidenziato dal dolore si è risolto, oppure si ha cicatrizzazione. |
| Emartro più esteso, emorragia intramuscolare o ematoma. | 30 - 60 | Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore per 3-4 giorni o più, finché non si risolvono il dolore e lo stato acuto di disabilità. |
| Emorragie comportanti pericolo di vita. | 60 - 100 | Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore, finché il pericolo non è stato sventato. |
| Chirurgia | | |
| Minore (incluse le estrazioni dentarie) | 30 - 60 | Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla cicatrizzazione. |
| Maggiore | 80 - 100 (pre- e postoperatorio) | Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino all'adeguata cicatrizzazione della ferita, poi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore VIII da 30 a 60% (30 UI/dl - 60 UI/dl). |

Profilassi

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

In alcuni casi, specialmente nei soggetti più giovani, può essere necessario ridurre gli intervalli tra una dose e l'altra o somministrare dosi più elevate.

Durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare accuratamente i livelli di fattore VIII, per aggiustare la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. Nel caso di interventi chirurgici maggiori, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia di sostituzione per mezzo di test della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). I singoli pazienti possono dare risposte diverse per il fattore VIII, raggiungendo differenti livelli di recupero in vivo e mostrando emivite diverse.

Malattia di Von Willebrand

Generalmente, 1 UI/kg di VWF:RCo aumenta il titolo in circolo di VWF:RCo di 0,02 UI/ml (2%).

Devono essere raggiunti dei livelli di VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) e di FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Di norma, per conseguire l'emostasi si raccomanda di somministrare 40-80 UI/kg di fattore von Willebrand (VWF:RCo) e 20-40 UI/kg di FVIII:C.

Una dose iniziale di 80 UI/kg di fattore von Willebrand può essere necessaria, soprattutto per pazienti con malattia di von Willebrand del tipo 3, dove il mantenimento di titoli adeguati può richiedere dosi più elevate rispetto agli altri tipi di malattia di von Willebrand.

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

Quando si usano preparati di fattore von Willebrand contenenti FVIII, il medico deve considerare che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C. Dopo 24-48 ore di trattamento, per evitare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C, deve essere tenuta in considerazione la riduzione della dose e /o l'aumento dell'intervallo di tempo tra le somministrazioni o l'impiego di un prodotto di VWF contenente un basso titolo di FVIII.

Popolazione pediatrica

Dal momento che la posologia è adeguata sulla base del risultato clinico delle condizioni sopra menzionate, la posologia nei bambini, per peso corporeo, non è considerata diversa da quella degli adulti.

Non ci sono dati sufficienti, provenienti dagli studi clinici, per raccomandare l'uso di Alphanate nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Modo di somministrazione

Alphanate va somministrato per via endovenosa.

Alphanate deve essere somministrato ad una velocità non superiore a 10 ml/minuto.

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

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Alphanate.

Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati che devono interrompere immediatamente l'uso del prodotto e contattare il loro medico. I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni di ipersensibilità, ovvero: orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, si devono seguire le attuali linee guida 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 severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

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

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

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

Episodi trombotici

Quando si usa questo prodotto per i pazienti con malattia di von Willebrand, esiste il rischio che si verifichino episodi trombotici, soprattutto in quei pazienti in cui siano noti fattori di rischio clinico o di laboratorio. Pertanto, i pazienti a rischio vanno monitorati per accertare l'insorgenza dei primi segni di trombosi. Deve essere intrapresa una profilassi contro il tromboembolismo venoso, secondo le raccomandazioni vigenti.

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

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il fattore di von Willebrand (inibitori). Se non vengono raggiunti i livelli attesi di attività di VWF:RC₀ nel plasma o se la dose necessaria somministrata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, deve essere effettuato un test appropriato per accertare l'eventuale presenza di inibitori del fattore di von Willebrand. Nei pazienti con un alto titolo di inibitori, la terapia con fattore di von Willebrand può rivelarsi inefficace e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Sicurezza virale

Le misure standard atte a prevenire infezioni conseguenti all'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori d'infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus.

Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere totalmente la possibilità di trasmettere agenti infettivi. Tale principio si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) ed il virus dell'epatite C (HCV).

Le misure adottate possono essere di valore limitato verso virus senza involucro lipidico come il virus dell'epatite A (HAV) ed il parvovirus B19. Le infezioni da parvovirus B19 possono essere gravi per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio: anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata contro l'epatite A e B deve essere presa in considerazione per i pazienti che devono ricevere regolarmente/ripetutamente fattore VIII della coagulazione derivato dal plasma umano.

Si raccomanda, ogni volta che viene somministrato Alphanate ad un paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, per mantenere una tracciabilità tra il paziente e il lotto del medicinale.

Contenuto di sodio

Il contenuto di sodio in Alphanate 250, 500, 1000 e 1500 UI non supera i 23 mg per flaconcino (4,6 mg/ml nelle presentazioni da 250 e 500 UI e 2,3 mg/ml nelle presentazioni da 1000 e 1500 UI). Il contenuto di sodio in Alphanate 2000 UI non supera 34,5 mg per flaconcino (3,4 mg/ml). Ciò equivale a 1,15% e 1,72%, rispettivamente, della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto. Tuttavia, a seconda del peso corporeo del paziente e della posologia, il paziente potrebbe ricevere più di un flaconcino.

Da tenere in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a regime sodico controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si conoscono interazioni dei prodotti a base di complesso FVIII/VWF umano con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi col complesso FVIII/VWF sulla riproduzione animale. Dato che l'emofilia A si verifica raramente nelle donne, non c'è esperienza riguardo l'uso di FVIII/VWF durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il complesso FVIII/VWF deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

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

Alphanate non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti trattati con prodotti contenenti fattore VIII e fattore di von Willebrand, raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e dolore acuto nel sito d'infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, parestesia, vomito, respiro sibilante) che possono in alcuni casi progredire in anafilassi acuta (incluso lo shock).

Raramente, è stata osservata febbre.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Alphanate (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.

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti verso il fattore di von Willebrand (inibitori). Se si presentano tali inibitori, la condizione si manifesta come una risposta clinica non adeguata.

Lo sviluppo di inibitori si può manifestare anche con reazioni anafilattiche. Pertanto, nei pazienti che vanno incontro a reazioni anafilattiche, deve essere valutata anche la presenza di inibitori.

In tutti questi casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Quando si usa questo prodotto per i pazienti con malattia di von Willebrand, possono verificarsi eventi trombotici, specialmente nei pazienti con fattori di rischio noti, a livello clinico o di laboratorio.

Nei pazienti che ricevono prodotti con VWF contenenti FVIII, titoli plasmatici elevati di FVIII:C possono aumentare il rischio di fare insorgere eventi trombotici.

Per le informazioni sulla sicurezza virale, vedere il paragrafo 4.4.

Elenco delle reazioni avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e livello termine preferito (PT).

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10,000$), non nota (non si può stimare dai dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

| MedDRA Standard System Organ Class http://www.ema.europa.eu/htms/human/qrd/docs/HappendixII.doc | Reazioni avverse | Frequenza |
|--|--------------------------------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Inibizione di fattore VIII | Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)* |
| Patologie gastrointestinali | Nausea | Comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Dolore; Edema del viso; Brividi | Comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Mal di schiena | Comune |
| Patologie del sistema nervoso | Vertigini; Parestesia; Cefalea | Comune |

| | | |
|---|--|--------------------|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Stress respiratorio | Comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Prurito; Orticaria; Eruzione cutanea | Comune |
| Patologie vascolari | Vasodilatazione; Ipotensione ortostatica | Comune Non nota |

*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.”

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 al sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi da sovradosaggio con l'uso di complesso umano FVIII/VWF. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi eventi tromboembolici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue: fattore VIII e fattore von Willebrand in combinazione. Codice ATC: B02BD06.

In Alphanate, il fattore VIII si presenta associato al fattore di von Willebrand.

Il complesso fattore VIII/fattore von Willebrand è formato da due molecole (FVIII e VWF) con funzioni fisiologiche diverse.

Carenza di fattore VIII

Quando viene somministrato ad un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore Von Willebrand in circolo.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, che converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina consentendo la formazione di un coagulo.

L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta a diminuiti livelli di fattore VIII e si manifesta con abbondanti emorragie nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente che a seguito di traumi accidentali o interventi chirurgici. Tramite la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII vengono aumentati, permettendo dunque una correzione temporanea della carenza del fattore e della tendenza alle emorragie.

Malattia di Von Willebrand

Alphanate si comporta come il fattore von Willebrand endogeno.

La somministrazione di fattore von Willebrand permette di correggere le anomalie dell'emostasi mostrate dai soggetti affetti da carenza di fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand), a due livelli:

- Il fattore von Willebrand promuove l'adesione delle piastrine al subendotelio vascolare nel vaso danneggiato (poiché si lega sia al subendotelio vascolare, sia alla membrana piastrinica), promuovendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla riduzione del tempo di sanguinamento. Tale effetto si verifica immediatamente ed è fortemente dipendente dal grado di polimerizzazione della proteina.
- Il fattore Von Willebrand produce un effetto ritardato di correzione della carenza di fattore VIII. Il fattore von Willebrand somministrato per endovena si lega al fattore VIII endogeno (che è normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando tale fattore, ne evita la rapida degradazione.
La somministrazione di un preparato di FVIII:C contenente VWF ristabilisce il titolo normale di FVIII:C immediatamente dopo la prima infusione.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sufficienti, provenienti dagli studi clinici, per raccomandare l'uso di Alphanate nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Induzione dell'ImmunoTolleranza (ITI)

Sono stati raccolti dati sull'Induzione dell'ImmunoTolleranza (ITI) in pazienti pediatrici e adulti affetti da emofilia A che hanno sviluppato inibitori del Fattore VIII. Sono stati analizzati 33 pazienti provenienti da uno studio retrospettivo, affetti da emofilia A con inibitori del Fattore VIII e prognosi diversa per il raggiungimento della tolleranza immunitaria, trattati con Alphanate per indurre la tolleranza immunitaria. Nei pazienti che hanno raggiunto la tolleranza, i sanguinamenti possono essere prevenuti o controllati con un concentrato di Fattore VIII in profilassi o al bisogno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione del prodotto, restano in circolo da $\frac{2}{3}$ a $\frac{3}{4}$ circa del FVIII.

Il livello di attività di FVIII:C raggiunto nel plasma varia dall'80% al 120% dell'attività di FVIII predetta.

Il decadimento dell'attività del fattore VIII nel plasma segue una cinetica esponenziale a due fasi. Nella fase iniziale avviene una distribuzione tra il compartimento intravascolare ed altri compartimenti (fluidi corporei) con una emivita di eliminazione dal plasma di 3-6 ore; nella fase successiva, più lenta (che probabilmente riflette il consumo di fattore VIII), l'emivita varia tra 8 e 20 ore, con una media di 12 ore. Questi valori sembrano corrispondere all'effettiva emivita biologica.

In pazienti con emofilia A, trattati con Alphanate, l'emivita del fattore VIII è stata stimata in $12 \pm 2,3$ ore. Il recupero medio dell'attività del fattore VIII per questi pazienti è circa del 87%.

Nei pazienti con malattia di Von Willebrand, infusi con 40 - 60 UI VWF:RCo/kg, l'attività del fattore VIII e del VWF:RCo, un'ora dopo l'infusione, eccede del 50% i livelli normali. Si osserva inoltre una completa o parziale correzione del tempo di sanguinamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII umano della coagulazione e il fattore von Willebrand plasmatico umano (che costituiscono Alphanate) sono dei normali costituenti del plasma umano ed agiscono analogamente alle proteine endogene.

I test di tossicità dopo somministrazione di singola dose sono privi di significato perché le dosi elevate risultano solamente in un sovraccarico volumetrico.

I test di tossicità dopo somministrazione di dosi ripetute negli animali non sono applicabili dato lo sviluppo di anticorpi verso proteine eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Istidina
- Albumina umana
- Arginina
- Acido cloridrico
- Sodio idrossido
- Acqua per preparazioni iniettabili (solvente)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

Devono essere usati solo i set per infusione acclusi alla confezione: infatti, si può avere inefficacia del trattamento a causa dell'adsorbimento del complesso FVIII/VWF alle pareti interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

- Alphanate ha una validità di 3 anni se conservato ad una temperatura non superiore a 30 °C.
- Alphanate ricostituito deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

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

Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alphanate è fornito in flaconcini di vetro di tipo I, contenenti nominalmente 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI o 2000 UI di FVIII:C e 300 UI, 600 UI, 1200 UI, 1800 UI o 2400 UI di VWF per flaconcino (polvere liofilizzata); con siringhe di vetro di tipo I, preimpilate con 5 ml (per i formati da 250 UI e

500 UI) o 10 ml (per i formati da 1000 UI, 1500 UI e 2000 UI) di acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Gli accessori forniti con Alphanate per la sua ricostituzione e somministrazione sono: un adattatore per flaconcino, un filtro, 2 tamponi disinfettanti e un set per infusione.

Confezione: 1 flaconcino di polvere liofilizzata, 1 siringa preriempita di solvente e accessori.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Il prodotto restante non deve mai essere usato in un secondo tempo, né conservato in frigorifero.

Preparazione della soluzione:

1. Scaldare il flaconcino e la siringa, non superando i 30 °C.
2. Inserire lo stantuffo nella siringa contenente il solvente.
3. Estrarre il filtro dal suo involucro. Rimuovere il tappo dal connettore della siringa e collegarla al filtro.
4. Estrarre l'adattatore per flaconcino dal suo involucro e collegarlo al filtro sulla siringa.
5. Rimuovere la protezione in plastica dal flaconcino e pulire il tappo coi tamponi disinfettanti forniti.
6. Perforare il tappo del flaconcino con l'ago dell'adattatore.
7. Trasferire tutto il solvente dalla siringa al flaconcino.
8. Ruotare il flaconcino senza agitare, fino a che tutto il prodotto non si è disciolto. Trattandosi di una soluzione per uso parenterale, non usare il prodotto se non si è disciolto completamente o se sono visibili delle particelle.
9. Separare velocemente la siringa col filtro dalla fiala con l'adattatore, in modo da perdere il vuoto. Procedere immediatamente al punto 10.
10. Col flaconcino in alto, aspirare la soluzione all'interno della siringa.
11. Preparare il sito d'iniezione, sconnettere la siringa e iniettare il prodotto usando il set con ago a farfalla fornito. La velocità d'infusione deve essere di 3 ml/min in vena e comunque mai sopra i 10 ml/min, per evitare reazioni vasomotorie.

Dopo la ricostituzione effettuata col solvente fornito, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Non riutilizzare il set di somministrazione.

È importante utilizzare il set di infusione fornito con il medicinale. Nel caso in cui vengano utilizzati altri sistemi medicali di infusione, deve essere verificata la compatibilità di tali sistemi con la siringa preriempita. Gli adattatori devono essere utilizzati in caso di necessità per garantire la corretta somministrazione del prodotto.

I prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle e alterazioni cromatiche, prima della somministrazione. La soluzione deve risultare chiara o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

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

Grifols Italia S.p.A.
Viale Enrico Forlanini, 23
20134 Milano - ITALIA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alphanate "250 UI + 300 UI / 5 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" – 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita con 5 ml di solvente + set per infusione

AIC N° 033077088

Alphanate "500 UI + 600 UI / 5 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" – 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita con 5 ml di solvente + set per infusione

AIC N° 033077090

Alphanate "1000 UI + 1200 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" – 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita con 10 ml di solvente + set per infusione

AIC N° 033077102

Alphanate "1500 UI + 1800 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" – 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita con 10 ml di solvente + set per infusione

AIC N° 033077114

Alphanate "2000 UI + 2400 UI / 10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione" – 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita con 10 ml di solvente + set per infusione

AIC N° 033077126

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 1997.

Data del rinnovo più recente: Giugno 2016.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

