

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KLOTT 500 UI/10 ml
Polvere e solvente per soluzione per infusione
KLOTT 1000 UI/10 ml
Polvere e solvente per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore VIII della coagulazione del plasma umano, liofilo.

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI o 1000 UI di fattore VIII umano della coagulazione.

KLOTT contiene approssimativamente 500 UI/10 ml o 1000 UI/10 ml di fattore VIII umano della coagulazione dopo ricostituzione.

KLOTT si presenta come polvere e solvente per soluzione per infusione contenente nominalmente:

	KLOTT 500 UI/10 ml	KLOTT 1000 UI/10 ml
fattore VIII della coagulazione del plasma umano	500 UI/flaconcino	1000 UI/flaconcino
fattore VIII della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	50 UI/ ml (500 UI/10 ml)	100 UI/ ml (1000 UI/10 ml)
volume solvente	10 ml	10 ml

L'attività (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea Europea.

L'attività specifica di KLOTT è circa 80 UI/mg di proteine.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Questa preparazione contiene fattore di von Willebrand umano.

Eccipienti con effetto noto: questo medicinale contiene fino ad un massimo di 41 mg di sodio per flaconcino da 10 ml.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere bianca o gialla pallida, polvere igroscopica o solido friabile.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII).

Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII.

Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII (inibitori: vedere anche 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento, è richiesta una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII per regolare la dose da somministrare e la frequenza di ripetizione delle infusioni. La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, mostrando emivite e recuperi differenti. Il dosaggio calcolato in base al peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

In particolare nel caso di grandi interventi chirurgici è indispensabile controllare precisamente la terapia sostitutiva per mezzo di analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Quando si utilizza un test di coagulazione in vitro "one-stage" basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore VIII nei campioni ematici dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII plasmatico possono essere influenzati in maniera significativa sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Inoltre, possono esserci discrepanze significative tra i risultati del test ottenuti con un test di coagulazione "one-stage" basato sul aPTT e il test cromogenico secondo Ph. Eur. Ciò è importante in particolar modo quando si cambiano il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della deficienza di fattore VIII, dalla localizzazione ed entità dell'emorragia e dalla condizione clinica del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate allo standard attuale dell'OMS per prodotti del fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un millilitro di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose di fattore VIII necessaria si basa sulla osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VIII plasmatico da 1,5% a 2% dell'attività normale. La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità necessarie = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato di fattore VIII (%) (UI/dl) x 0,4

La quantità da somministrare e la frequenza delle applicazioni devono essere sempre guidate dall'efficacia clinica del 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). La seguente tabella può essere usata come riferimento in episodi emorragici e chirurgici:

Grado di emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)
<u>Emorragia</u> Emartro precoce, emorragia muscolare o emorragia orale	20 - 40	Ripetere da 12 a 24 ore. Almeno 1 giorno, finché l'episodio emorragico indicato dal dolore è risolto o si è raggiunta la guarigione.
Emartro più esteso, emorragia muscolare o ematoma	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore per 3 - 4 giorni o più, finché il dolore e l'invalidità grave sono passati.
Emorragie a rischio di vita	60 - 100	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore finché il sintomo è passato.
<u>Chirurgia</u> Chirurgia minore includere estrazioni dentarie	30 - 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
<u>Chirurgia maggiore</u>	80 - 100 (pre- e post- operazione)	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore fino ad una adeguata guarigione 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 grave emofilia A le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2 - 3 giorni. In alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli terapeutici più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KLOTT nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nella sezione 5.1 ma non è possibile formulare raccomandazioni inerenti alla posologia.

Per gli adolescenti (12-18 anni) la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso, per iniezione o infusione lenta.

Si raccomanda nel caso dell'iniezione endovenosa un tempo di somministrazione compreso tra 3 e 5 minuti, controllando il polso del paziente e interrompendo o diminuendo la velocità d'iniezione se la frequenza del polso aumenta.

La velocità di infusione deve essere valutata per ogni singolo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere la sezione 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati con chiarezza.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con KLOTT.

Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. I pazienti devono essere avvisati di interrom-

pere immediatamente la somministrazione del prodotto e di contattare il proprio medico se si manifestano segni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità che includono orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock devono essere seguite le linee guida standard relative allo shock.

Informazioni importanti sugli ingredienti di KLOTT

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 41 mg di sodio per flaconcino da 10 ml, equivalenti al 2,05% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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 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: quelli con un basso titolo incidono 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.

Eventi cardiovascolari

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

Complicanze legate all'uso di catetere

Se è richiesto un dispositivo di accesso venoso centrale, deve essere considerato il rischio di complicanze legate al dispositivo, incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi nel sito del catetere.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano specialità medicinali preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus dell'epatite A (HAV), privo di involucro lipidico. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente fattore VIII della coagulazione derivato da plasma umano.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra KLOTT ad un paziente, siano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto medicinale.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni fra prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano ed altri prodotti medicinali.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. In base al raro manifestarsi dell'emofilia A nelle donne, dati sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento non sono disponibili. Quindi, il fattore VIII 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

KLOTT non ha effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, sensazione di bruciore e dolore pungente in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, parestesia, vomito, respiro sibilante) e che possono in alcuni casi portare ad anafilassi acuta (incluso lo shock).

È stata osservata anche febbre.

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

Per la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere la sezione 4.4.

Elenco delle Reazioni Avverse

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi con fat-

tore VIII della coagulazione umano sono riportati nella tabella seguente, stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e per livello termine preferito (PT).

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

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza delle reazioni avverse ricavate da studi clinici.

I seguenti dati sono in linea con il profilo di sicurezza dei prodotti contenenti fattore VIII e sono stati in parte osservati dopo la commercializzazione del prodotto (nell'esperienza post marketing); poiché la segnalazione post-marketing delle reazioni avverse è volontaria e relativa ad una popolazione di dimensioni non note, non risulta possibile stimare con attendibilità la frequenza di queste reazioni.

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse (Termine MedDRA Preferito [PT])	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PT) ^o Molto comune (PUP) ^o
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
	Reazione allergica (ipersensibilità)*	Non nota
	Reazione anafilattica	Non nota
	Shock anafilattico	Non nota
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
	Letargia	Non nota
	Parestesia	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Rossore	Non nota
	Ipotensione	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sibilo (Respiro sibilante)*	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
	Vomito	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Non nota
	Orticaria generalizzata (Orticaria)*	Non nota
	Pomfi (Orticaria)*	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore in sede di infusione (Dolore in sede di infusione)*	Non nota
	Sensazione urticante in sede di infusione (Dolore in sede di infusione)*	Non nota
	Brividi	Non nota
	Costrizione toracica (Fastidio al torace)*	Non nota
	Piressia	Non nota

* I termini MedDRA di livello più basso (LLT) sono più appropriati per la descrizione di queste reazioni avverse; i relativi termini MedDRA preferiti (PT) sono riportati tra parentesi.

^o La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono conosciuti sintomi di sovradosaggio del concentrato di fattore VIII della coagulazione del plasma umano.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Quando infuso in un paziente emofiliaco, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina converte il fibrinogeno in fibrina con formazione di un coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione del sangue ereditario legato al sesso, dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e porta ad abbondanti emorragie nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente sia come conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII sono aumentati, rendendo perciò possibile una correzione provvisoria della deficienza del fattore ed una correzione della tendenza al sanguinamento.

Si evidenzia che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra i diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

Oltre al suo ruolo come proteina di protezione del fattore VIII, il fattore di von Willebrand media l'adesione delle piastrine al sito del danno vascolare ed ha un ruolo nell'aggregazione piastrinica.

10 pazienti affetti da Emofilia A grave (età mediana 15 anni, range 5-51) con presenza di inibitore ad alto titolo sono stati trattati con EMOCLOT al fine di eradicare l'inibitore tramite regime di immunotolleranza (ITI), nell'ambito del registro PROFIT a cura dell'Associazione Italiana Centri di Emofilia (AICE). I 10 pazienti sono stati trattati mediante regimi di ITI in prima linea (n=8) o come regime di salvataggio (n=2) dopo fallimento di una precedente ITI con un diverso concentrato di FVIII.

In 5 pazienti sono stati utilizzati regimi di trattamento quotidiano a dose elevata/intermedia (100-200 UI/Kg/die), mentre negli altri 5 sono stati impiegati regimi a giorni alterni o 3 volte a settimana a dosi variabili (50-150 UI/Kg).

Una risposta completa o parziale è stata ottenuta nel 50% dei casi, persistente dopo un follow-up medio di 9 anni. Nei 4 pazienti con risposta completa, il tempo medio per l'eradicazione dell'inibitore è risultato di 26 mesi.

Inoltre, in letteratura è riportata l'esecuzione di ITI con EMOCLOT in 11 pazienti di età mediana di 17 anni con inibitore ad alto titolo; il successo è stato ottenuto in 9/11 pazienti (82%), con eradicazione completa in 4 pazienti (36%) e successo parziale in 5 pazienti (45%).

La specialità medicinale EMOCLOT è il prodotto di riferimento di KLOTT. KLOTT ha la stessa forma farmaceutica, composizione quali-quantitativa e processo produttivo di EMOCLOT, pertanto i dati riferiti al prodotto medicinale EMOCLOT possono essere estesi a KLOTT.

Popolazione pediatrica

Nello studio randomizzato controllato SIPPET, condotto per confrontare l'incidenza della formazione di inibitori in seguito a trattamento con FVIII plasmaderivato e ricombinante, 125 bambini sotto i sei anni d'età, senza inibitore, precedentemente non esposti o minimamente esposti al fattore VIII, sono stati trattati con FVIII plasmatico; di questi, 61 sono stati trattati con EMOCLOT a domanda o in regime di profilassi.

34 dei 61 pazienti sono stati sottoposti a trattamento a domanda, 5 a profilassi standard (3 infusioni/settimana), 15 a profilassi modificata (2 infusioni/settimana) e 7 a diverse combinazioni di regimi di trattamento.

Da una analisi post hoc condotta sui soli pazienti trattati con Emoclot, effettuata per valutare il tasso annualizzato di sanguinamento, è stato registrato un tasso pari a 4,2 (342 episodi) nei pazienti sottoposti a trattamento a domanda, a 7,5 (25 episodi) in quelli sottoposti a profilassi standard (dei 25 sanguinamenti registrati in questo gruppo, 24 erano attribuibili ad un unico paziente; escludendo questo paziente dall'analisi, il tasso annualizzato di sanguinamenti scendeva a 0,24), a 5,8 (92 episodi) nei pazienti trattati con profilassi modificata e a 5,9 (60 episodi) in quelli trattati con combinazioni diverse.

La specialità medicinale EMOCLOT è il prodotto di riferimento di KLOTT. KLOTT ha la stessa forma farmaceutica, composizione quali-quantitativa e processo produttivo di EMOCLOT, pertanto i dati riferiti al prodotto medicinale EMOCLOT possono essere estesi a KLOTT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'iniezione del prodotto, due terzi - tre quarti del fattore VIII rimangono approssimativamente nella circolazione.

Il livello di attività raggiunta nel plasma varia dall'80 al 120% dell'attività plasmatica di fattore VIII predetta.

L'attività del fattore VIII nel plasma decresce secondo un decadimento esponenziale bifasico.

Nella fase iniziale, la distribuzione fra il compartimento intravascolare e gli altri fluidi corporei avviene con una emivita di eliminazione dal plasma da 3 a 6 ore.

Nella successiva fase più lenta (che probabilmente riflette il consumo di fattore VIII) l'emivita varia da 8 a 20 ore, con una media di 12 ore. Quest'ultima appare corrispondere alla vera emivita biologica.

La specialità medicinale EMOCLOT è il prodotto di riferimento di KLOTT. KLOTT ha la stessa forma farmaceutica, composizione quali-quantitativa e processo produttivo

vo di EMOCLLOT, pertanto gli studi clinici eseguiti con il prodotto medicinale EMOCLLOT, possono essere estesi a KLOTT.

Le proprietà farmacocinetiche di EMOCLLOT sono state valutate nel corso dello studio clinico "Evaluation of the pharmacokinetic and clinical efficacy of the concentrate of Factor VIII, EMOCLLOT D.I., in patients affected by haemophilia A" (codice studio KB030), condotto su 15 pazienti affetti da emofilia A grave (con livelli di FVIII < 1). I parametri di PK sono stati calcolati in occasione di due infusioni singole (dosaggio: 25 UI/kg) eseguite a distanza di 3-6 mesi l'una dall'altra. Nel periodo intercorso tra le due infusioni i pazienti sono stati trattati con EMOCLLOT, in accordo al loro schema terapeutico abituale (trattamento su richiesta o in profilassi).

Nella seguente tabella sono riportati i valori medi dei parametri di PK di EMOCLLOT, prodotto di riferimento di KLOTT, misurati nel corso dello studio.

	Prima infusione		Seconda infusione	
	Senza sottrazione del basale	Con sottrazione del basale	Senza sottrazione del basale	Con sottrazione del basale
AUC _{0-t} (I.U.·ml ⁻¹ ·h)	10.94	9.96	10.75	8.95
AUC _{0-∞} (I.U.·ml ⁻¹ ·h)	13.08	11.22	12.07	9.89
Cl tot (ml·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	2.63	2.89	2.51	2.99
Recupero incrementale (%)	2.688		2.671	
t _{1/2α} (h)	0.543		0.768	
t _{1/2β} (h)	12.05		15.16	

Popolazione pediatrica

Sebbene non siano disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica, i pochi dati pubblicati relativi a studi di farmacocinetica non hanno dimostrato differenze significative tra adulti e bambini affetti dalla medesima patologia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII della coagulazione del plasma umano (del concentrato) è un normale costituente del plasma umano ed agisce come il fattore VIII endogeno.

Il controllo della tossicità della singola dose non è rilevante in quanto dosi maggiori causano un sovraccarico.

Il controllo della tossicità di dosi ripetute nell'animale è impraticabile per l'interferenza dello sviluppo di anticorpi verso la proteina eterologa.

Anche dosi diverse volte più grandi di quelle consigliate per Kg di peso corporeo nell'uomo, non mostrano effetti tossici negli animali da esperimento.

Dato che l'esperienza clinica non fornisce alcune indicazioni di effetti oncogeni e mutageni del fattore VIII della coagulazione del plasma umano, non vengono considerati imperativi gli studi sperimentali, con particolare riguardo a quelli su specie eterologhe.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere:

Sodio citrato tribasico

Sodio cloruro

Glicina

Calcio cloruro

Flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Devono essere usati solo i dispositivi per l'iniezione/infusione acclusi alla confezione, in quanto si può avere inefficacia del trattamento per adsorbimento del fattore VIII della coagulazione del plasma umano alle pareti interne di alcuni dispositivi da infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta ricostituito il prodotto va usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Prima dell'utilizzo ed entro la data di scadenza, il flaconcino contenente la polvere può essere conservato a temperatura ambiente, non superiore ai 25°C, per un massimo di 6 mesi consecutivi. Dopo questo periodo il flaconcino contenente la polvere deve essere smaltito. In ogni caso, questo flaconcino non può più essere riposto in frigorifero se conservato a temperatura ambiente.

La data di inizio della conservazione a temperatura ambiente deve essere riportata sulla scatola esterna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente la polvere; un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente il solvente; un set sterile e apirogeno costituito da un dispositivo per la ricostituzione, da una siringa per iniezione e da un ago a farfalla con tubicino in PVC.

KLOTT 500 UI/10 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione

KLOTT 1000 UI/10 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

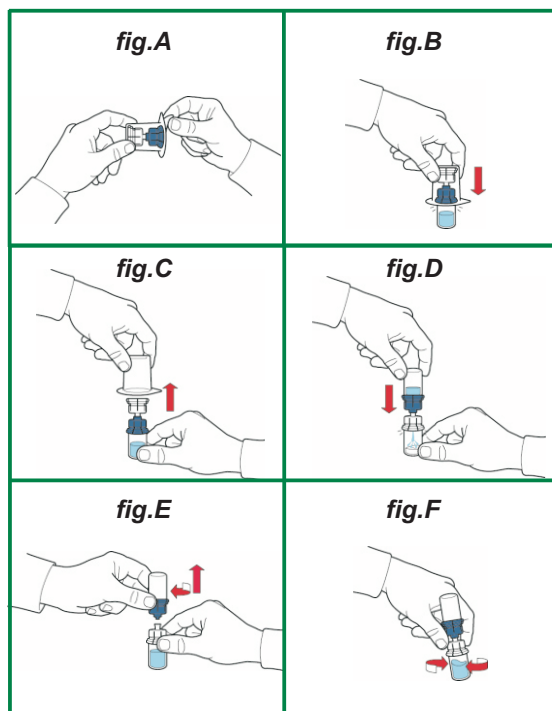
1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione della polvere con il solvente:

1. portare il flaconcino della polvere e del solvente a temperatura ambiente;
2. tale temperatura deve essere mantenuta durante l'intero processo di ricostituzione (al massimo 10 minuti);
3. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;
4. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;
5. aprire la confezione del dispositivo togliendo la parte superiore; fare attenzione a non toccare l'interno (fig. A);
6. non rimuovere il dispositivo dalla confezione;
7. capovolgere la scatola del dispositivo ed inserire il puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino di solvente in modo che la parte blu del dispositivo sia

- collegata al flaconcino del solvente (fig. B);
8. afferrare il bordo della scatola del dispositivo e sfilarla liberando il dispositivo senza toccarlo (fig. C);
 9. assicurarsi che il flaconcino contenente la polvere sia posizionato su un piano d'appoggio sicuro; capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo; spingere l'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente la polvere in modo che il puntale in plastica attraversi il tappo del flaconcino della polvere; il solvente verrà automaticamente aspirato all'interno del flaconcino di polvere (fig. D);
 10. dopo il trasferimento del solvente svitare la parte blu del sistema di trasferimento con attaccato il flaconcino del solvente e rimuoverlo (fig. E);
 11. agitare delicatamente il flaconcino fino a completo scioglimento della polvere (fig. F);
 12. non agitare vigorosamente, la formazione di schiuma deve essere evitata.



West Pharmaceutical Service, Inc.

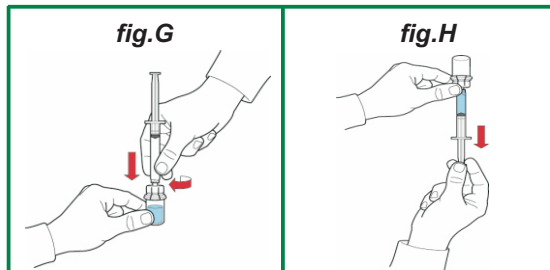
Somministrazione della soluzione

Dopo la ricostituzione la soluzione può contenere pochi piccoli filamenti o particelle.

Il prodotto medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per individuare corpuscoli o alterazioni cromatiche. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

1. Riempire d'aria la siringa tirando indietro lo stantuffo, collegarla al dispositivo ed iniettare l'aria nel flaconcino della polvere contenente la soluzione ricostituita (fig. G);
2. tenendo fermo lo stantuffo, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino della polvere con la soluzione ricostituita si venga a trovare sopra il dispositivo ed aspirare il concentrato nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (fig. H);
3. scollegare la siringa ruotandola in senso antiorario;
4. ispezionare visivamente la soluzione nella siringa che dovrà presentarsi limpida o leggermente opalescente, priva di corpuscoli;

5. collegare l'ago a farfalla alla siringa ed infondere od iniettare lentamente per via endovenosa.



West Pharmaceutical Service, Inc.

Una volta che i flaconcini sono stati aperti il contenuto deve essere usato immediatamente.

La soluzione ricostituita e trasferita nella siringa deve essere somministrata immediatamente.

Il contenuto del flaconcino deve essere adoperato in una unica somministrazione.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

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

Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KLOTT 500 UI/10 ml
 polvere e solvente per infusione
 + set per la ricostituzione e la somministrazione
 n. 041649017
 KLOTT 1000 UI/10 ml
 polvere e solvente per infusione
 + set per la ricostituzione e la somministrazione
 n. 041649029

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 Giugno 2020

11 CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA, REGIME DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO

Confezioni:

KLOTT 500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

Classe di rimborsabilità: A(PT/PHT)

Prezzo massimo di cessione ospedaliera (IVA esclusa): €255,00

Prezzo al pubblico (IVA esclusa): €392,92

Classificazione ai fini della fornitura: RR medicinale soggetto a prescrizione medica

KLOTT 1000 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

Classe di rimborsabilità: A(PT/PHT)

Prezzo massimo di cessione ospedaliera (IVA esclusa): €510,00

Prezzo al pubblico (IVA esclusa): €771,90

Classificazione ai fini della fornitura: RR medicinale soggetto a prescrizione medica