



ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

**RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON  
EMOFILIA A LIEVE-MODERATA E MALATTIA DI VON WILLEBRAND  
RESPONSIVI A DESMOPRESSINA (DDAVP) NELLA ATTUALE  
SITUAZIONE DI CARENZA DEL FARMACO EMOSINT®**

EDIZIONE SETTEMBRE 2020





ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

**RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON  
EMOFILIA A LIEVE-MODERATA E MALATTIA DI VON WILLEBRAND  
RESPONSIVI A DESMOPRESSINA (DDAVP) NELLA ATTUALE  
SITUAZIONE DI CARENZA DEL FARMACO EMOSINT®**

EDIZIONE SETTEMBRE 2020



## *Dallo scrigno della memoria*

Quando nel luglio scorso abbiamo ricevuto notizia di uno *shortage* delle specialità medicinale Emosint® (Desmopressina acetato, DDAVP), a causa di difficoltà dell'azienda distributrice in Italia, per mancata produzione del principio attivo da parte del fornitore abituale, la mia memoria non ha potuto fare a meno di andare indietro nel tempo.

Ho ripensato al Prof. Mannucci, che degli effetti di tale molecola nel processo coagulativo è stato il primo sperimentatore [1].

Mi è sovenuto alla mente il suo lavoro seminale che costituì la base per l'utilizzo della DDAVP nella comune pratica clinica [2].

Mi sono ricordata delle prime esperienze in vari centri in Italia [3] e ho ripensato allo studio multicentrico, italiano con cui si dimostrava l'efficacia della formulazione concentrata utilizzabile per via sottocutanea cui il Centro di Napoli, diretto dal mio maestro, aveva partecipato, e di cui, sperimentatore ancora alle prime armi, mi ero personalmente occupata [4].



La notizia era preoccupante, inaspettata, quasi un “fulmine a ciel sereno”. Per prassi consolidata, l'uso preferenziale della DDAVP in tutti i pazienti con emofilia A moderata o lieve e malattia di von Willebrand responsivi a tale farmaco è, da sempre, raccomandato nel nostro Paese, in luogo dei concentrati contenenti Fattore VIII e Fattore von Willebrand a derivazione plasmatica. Tale raccomandazione deriva dalla dimostrata efficacia del farmaco in diverse condizioni emorragiche, dalla consapevolezza dei minori costi associati al suo uso e dalla esigenza di non esporre i pazienti ad inutili rischi di trasmissione per via ematica di agenti patogeni noti e non noti. Questa politica gestionale, adottata fin dagli anni '70, aveva fatto sì che in Italia la prevalenza di infezione da HIV tra gli emofilici A e i pazienti con VWD fosse minore che tra gli emofilici B e, soprattutto, inferiore rispetto a quella riscontrata in altri paesi [5].

La nuova condizione di “temporanea” ma prolungata (non meno di 18 mesi) indisponibilità richiedeva, dunque, una pronta risoluzione: occorreva definire linee di indirizzo gestionale che potessero essere condivisibili da tutti i Centri, in modo da adottare principi uniformi di trattamento, su tutto il territorio nazionale, a salvaguardia del diritto alla cura dei pazienti, assicurando loro il miglior trattamento possibile, a garanzia della loro sicurezza e tenendo conto delle loro esigenze.

Grazie all’impegno del Gruppo di Lavoro “Linee Guida” dell’AICE e di molti soci, mi sembra sia stato compiuto un lavoro utile per tutti i Centri Emofilia.

Nel contempo, mi auguro che nuovi studi collaborativi possano essere presto intrapresi a corroborare le esperienze già acquisite, estendendole e sostanziandole. Sono confidente, infine, che l’impegno dell’azienda distributrice possa condurre alla soluzione della problematica di shortage nel più breve tempo possibile.

Napoli, 30 settembre 2020



1. Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM, Robertson B. Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 1975;30:81-93.
2. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-darginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet* 1977;1:869-872.
3. Mariani G, Ciavarella N, Mazzucconi MG, et al. Evaluation of the effectiveness of DDAVP in surgery and bleeding episodes in hemophilia and von Willebrand's disease. A study of 43 patients. *Clin Lab Haematol* 1984;6:229.
4. Mannucci PM, Ghirardini A. Desmopressin: twenty years after. *Thromb Haemost* 1997;78:958.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Prospective multicenter study on subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. *Thromb Haemost* 1996;76:692-6.

## **Sviluppo e cronologia del documento**

La prima stesura del documento è stata redatta dal Gruppo di Lavoro 'Linee Guida', presieduto da Angiola Rocino, Presidente Reggente dell'AICE, coordinato da Antonio Coppola e costituito da Giancarlo Castaman, Massimo Franchini, Renato Marino, Gianna Franca Rivolta, Rita Carlotta Santoro, Cristina Santoro e Ezio Zanon.

Tale versione è stata approvata dal Consiglio Direttivo AICE (Presidente Reggente: A. Rocino; Past President: G. Di Minno; Consiglieri: C. Biasoli, R. De Cristofaro, R. Marino; Rappresentante ISS: A. Giampaolo) e dal Comitato Scientifico AICE (Presidente: M. Morfini; Componenti: G. Castaman, M. Franchini, G. Gamba, H.J. Hassan, M.G. Mazzucconi, A. Tosetto), che si sono avvalsi anche del parere del Prof. P.M. Mannucci.

Il documento è stato inviato ai Soci AICE via e-mail il 25.08.2020. Hanno risposto con commenti e/o proposte di revisione i Soci: P. Agostini, P. Giordano, A.C. Giuffrida, G. Lassandro e B. Pollio.

La versione finale del documento ha ottenuto il parere favorevole dei Soci mediante consultazione online attraverso il sito ufficiale AICE ([www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org)), indetta il 01.09.2020 e conclusasi il 14.09.2020. Il documento è stato, quindi, pubblicato sul sito AICE in data 15.09.2020.

Nel luglio scorso, l'azienda Kedrion, facendo seguito a precedenti comunicazioni ad AIFA, ha informato l'AICE di uno stato di carenza della specialità medicinale Emosint® fiale 20 mcg/1 mL e 4 mcg/0,5 mL, farmaco a base di desmopressina (DDAVP) in soluzione iniettabile per via sottocutanea (s.c.) o endovenosa (e.v.), con indicazione all'uso in pazienti con Emofilia A lieve e moderata e Malattia di von Willebrand (VWD) di tipo 1 [1].

Tale situazione si preannuncia protratta, in quanto causata dall'interruzione della produzione da parte di un fornitore di Kedrion. Sarà quindi necessario che Kedrion individui e qualifichi un nuovo fornitore, processi che secondo le previsioni dell'azienda richiederanno circa 18 mesi.

In questo periodo la carenza di Emosint® potrà causare difficoltà nella gestione dei pazienti che abitualmente lo utilizzano, in trattamento domiciliare o ospedaliero, per la prevenzione o il trattamento delle emorragie, vale a dire i pazienti responsivi alla DDAVP<sup>1</sup> [2] affetti da emofilia A lieve-moderata e da VWD tipo 1. Occasionalmente, risultano responsivi anche pazienti con VWD di tipo 2 (2N e talora 2A e 2M) e, secondo dati disponibili in letteratura, il farmaco è utilizzato in pazienti con difetti funzionali piastrinici, deficit di Fattore XI ed emofilia A acquisita (indicazioni *off-label*).

È disponibile in Italia un altro prodotto contenente desmopressina acetato, Minirin® (Ferring), formulato in +fiale da 4 mcg/1 mL<sup>2</sup>, somministrabile per via s.c., intramuscolare e e.v.. Nelle indicazioni di interesse (emofilia A e VWD<sup>3</sup>), in scheda tecnica sono, però, previsti esclusivamente la prevenzione o il trattamento di episodi emorragici conseguenti ad avulsioni dentarie, interventi chirurgici o traumi; il farmaco, inoltre, è utilizzabile solo per via e.v., diluito in 30 mL di soluzione fisiologica,<sup>4</sup> alla dose di 0,4 mcg/Kg, 60-90 minuti prima

---

<sup>1</sup> La risposta, da valutare con una dose test del farmaco, viene definita come incremento dei livelli basali di attività del Fattore VIII (FVIII:C) e, nei pazienti con VWD, di attività di cofattore ristocetinico del Fattore von Willebrand (VWF:RCo) dopo 1 ora dalla somministrazione di almeno 3 volte e  $\geq 30$  UI/dL. È inoltre importante verificare i livelli di FVIII:C e VWF:RCo a 4 ore dalla somministrazione, per escludere i casi di pazienti con clearance accelerata dei fattori rilasciati in circolo [2].

<sup>2</sup> Il contenuto della fiala da 4 mcg di Minirin® come DDAVP è pari a 3,56 mcg, a fronte di 3,614 mcg della fiala da 4 mcg di Emosint®.

<sup>3</sup> A differenza di Emosint®, nella scheda tecnica di Minirin®, non è precisata l'indicazione per i pazienti con VWD di tipo 1.

<sup>4</sup> Per le altre indicazioni in scheda tecnica (diabete insipido, poliuria e polidipsia post-chirurgiche, impiego diagnostico per la diagnosi differenziale del diabete insipido in bambini e adulti e per prove di funzionalità renale nei lattanti) è prevista anche la somministrazione sottocutanea.



dell'intervento chirurgico o procedura invasiva. [3]. La posologia risulta dunque più elevata rispetto a quella raccomandata per Emosint<sup>®</sup>, che è di 0,3 mcg/Kg, indipendentemente dalla modalità di somministrazione.

Tenendo conto di queste differenze, Minirin<sup>®</sup>, nei limiti della sua disponibilità e delle indicazioni all'uso, può essere utilizzato in sostituzione di Emosint<sup>®</sup>. Va però considerato che, per tutte le altre tipologie di prevenzione e trattamento di manifestazioni emorragiche non previste nella scheda tecnica, l'uso del farmaco è da considerarsi *off-label*.

Vi sono esperienze cliniche, segnalate in letteratura, circa l'uso di Minirin<sup>®</sup> per via s.c. alla dose di 0,3 mcg/Kg che, in genere, risalgono a epoca precedente la disponibilità della formulazione concentrata Emosint<sup>®</sup> [4]. La loro esiguità non è tale da superare l'uso *off-label* del farmaco. Ciò nonostante, dal momento che le Direzioni Sanitarie richiedono informazioni e pubblicazioni scientifiche a supporto dell'uso *off-label* di uno specifico farmaco, l'AIICE ritiene che tali esperienze [4] possano essere riportate nella documentazione allegata alle richieste di autorizzazione da inviare alle Direzioni Sanitarie di competenza, per l'utilizzo in ambito ospedaliero, sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore che ne richiede l'autorizzazione.

Sono commercializzati in altri paesi dell'Unione Europea prodotti contenenti DDAVP per i quali è registrata la somministrazione per via s.c. (Octostim<sup>®</sup> 15 mcg/mL soluzione iniettabile, Ferring) [5] con indicazione all'uso in pazienti con emofilia A e VWD. Ove disponibili per importazione, tali prodotti potrebbero essere utilizzati secondo le specifiche indicazioni previste nella scheda tecnica di ciascuno di essi. Parimenti, sono disponibili in altri paesi dell'Unione Europea formulazioni di DDAVP sotto forma di spray nasali con indicazione all'uso in pazienti con emofilia A e VWD<sup>5</sup> (Octostim<sup>®</sup> 1,5 mg/mL soluzione per spray nasale o 150 mcg per dose spray nasale, Ferring [6]; lo stesso prodotto è commercializzato come Octim nel Regno Unito<sup>6</sup>). L'impiego di tali formulazioni in forma di spray nasale è riportato in numerose review e

---

<sup>5</sup> Minirin<sup>®</sup> è disponibile in Italia in una formulazione spray nasale, per la quale, però, non è registrata tale indicazione. L'utilizzo in pazienti con emofilia A e VWD, pertanto, risulta *off-label*.

<sup>6</sup> Si segnala che è in corso in molti Paesi da parte dell'azienda produttrice un ritiro precauzionale globale dei lotti di Octostim/Octim spray nasale, a seguito del riscontro in controlli di routine di volume ridotto delle fiale con conseguente incremento della concentrazione di desmopressina, al di sopra della specifica del prodotto.

raccomandazioni di esperti internazionali [2,7], ma ne viene segnalata un'ampia variabilità nell'assorbimento attraverso la mucosa nasale [2]. L'utilizzo di tali formulazioni, pertanto, ove rese disponibili per importazione, può essere considerato in caso di indisponibilità di altri prodotti contenenti DDAVP, somministrabili per via s.c. e/o in casi di difficoltà a utilizzare l'unica formulazione per via e.v. registrata in Italia, attenendosi alle indicazioni previste dalla scheda tecnica dello specifico prodotto e avendo cura di monitorarne accuratamente l'efficacia terapeutica.

Alla luce di tali considerazioni, l'AICE ritiene di dover formulare le seguenti raccomandazioni per la gestione dei pazienti in trattamento con DDAVP nello stato attuale di carenza del farmaco Emosint®.

- È opportuno che i Centri verifichino accuratamente le scorte di Emosint® disponibili presso la propria farmacia e presso le farmacie territoriali che forniscono il farmaco ai pazienti in trattamento domiciliare. Al tempo stesso i medici dei Centri dovranno verificare i dati disponibili circa i consumi di Emosint® dei pazienti seguiti, individuando tra questi coloro che, storicamente, hanno utilizzato il farmaco più frequentemente. In base a tali riscontri, potrà essere valutato se parte delle scorte disponibili possano/debbero essere riservate a questi pazienti.
- È importante che tutti i pazienti in trattamento domiciliare con Emosint® siano informati dello stato di carenza del farmaco e che siano istruiti ad utilizzare la propria scorta domiciliare in maniera congrua e in condizioni di effettiva necessità, preferibilmente previa consultazione del medico del Centro, tenendo conto della possibilità di gestire condizioni emorragiche a basso rischio di complicanze o di prolungamento del sanguinamento, mediante l'uso di acido tranexamico e/o il ricorso a misure di emostasi locale [8-13].
- La DDAVP resta il prodotto di scelta per il trattamento di tutti i pazienti responsivi e in tutte le condizioni cliniche in cui sia indicato. Ove disponibile Minirin® potrà, pertanto, essere utilizzato in sostituzione di Emosint®, somministrandolo per via e.v., tenendo conto che, per tutte le condizioni di prevenzione e trattamento di episodi emorragici non previste tra le indicazioni all'uso, si tratta di un uso *off-label* per il quale va richiesta l'autorizzazione

della Direzione Sanitaria di competenza. L'uso del Minirin® è, inoltre, da riservare ai pazienti ospedalizzati, in quanto la somministrazione *off-label* presuppone che la somministrazione avvenga sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore.

- In caso di procedure invasive in elezione e indisponibilità di farmaci a base di DDAVP, si potrà valutare l'opportunità di procrastinarne l'esecuzione, in modo da verificare la possibilità e i tempi di approvvigionamento di Emosint®.

- In caso di emorragie minori e procedure invasive a basso rischio emorragico, in particolare a carico di mucose, si raccomanda di valutare accuratamente, ove indicato, il ricorso a misure di emostasi locale (compressione, tamponamento, suture, applicazione di emostatici topici) e di utilizzare acido tranexamico, per via sistemica e/o topica, a posologia adeguata (per dosi e intervalli di somministrazione), come indicato nelle raccomandazioni dell'AICE [10-13].

- Ove le misure emostatiche locali e l'uso di acido tranexamico non fossero sufficienti a controllare/prevenire il sanguinamento, si potrà ricorrere all'utilizzo di concentrati del fattore carente (FVIII, FVIII/FWF, a seconda che il paziente sia affetto da emofilia A lieve o moderata o VWD).

- In **pazienti con VWD**, è indicato il trattamento con concentrati di FVIII plasmaderivati ricchi in VWF. Come sempre raccomandato da AICE, la scelta del tipo di prodotto deve essere condivisa tra medico e paziente o i suoi genitori/legali rappresentanti, a seguito di una accurata informazione riguardo alle caratteristiche dei concentrati disponibili e ai dati della letteratura scientifica. In particolare, i principali fattori da considerare nella scelta di un concentrato contenente FVIII e VWF sono: il rapporto tra contenuto in VWF e FVIII nello specifico concentrato e l'eventuale precedente esposizione ad uno dei prodotti disponibili (in particolare se ne sono noti *recovery in vivo* ed efficacia clinica nel singolo paziente). Le informazioni fornite e la scelta del prodotto saranno documentate nel modulo di consenso informato sottoscritto dal paziente o dai suoi genitori/legali rappresentanti. La tabella 1 allegata, parzialmente ripresa dai *Principi di trattamento AICE 2018* [12], riporta i concentrati di FVIII/VWF attualmente disponibili in Italia precisandone AIC, confezioni disponibili, azienda produttrice/titolare della commercializzazione

**Tabella 1.** Prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica attualmente registrati in Italia per il trattamento della malattia di von Willebrand (ATC B02BD02 e ATC B02BD06)<sup>o</sup>

| Denominazione Prodotto (Azienda Produttrice)         | Metodi di purificazione   | Metodi di inattivazione virale  | Attività specifica (UI/mg proteina) | Commenti                                 | AIC in Italia e confezioni disponibili  |
|--|---|---|-------------------------------------|--|---|
| Alphanate (Grifols)                                  | Precipitazione con polietilenglicol (PEG) 3,5%; cromatografia di affinità con eparina come ligando      | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C  | ~100                                | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 1.2  | 033077088 250 UI ^5 mL solv<br>033077090 500 UI ^5 mL solv<br>033077102 1000 UI ^10 mL solv<br>033077114 1500 UI ^10 mL solv<br>033077126 2000 UI ^10 mL solv |
| Fanhdi (Grifols)                                     | Precipitazione con polietilenglicol (PEG) 3,5%; cromatografia di affinità con eparina come ligando      | Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C  | ~100                                | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 1.2  | 033866043 250 UI ^10 mL solv<br>033866056 500 UI ^10 mL solv<br>033866068 1000 UI ^10 mL solv<br>033866070 1500 UI ^15 mL solv                                |
| Haemate P (CSL Behring)                              | Precipitazioni multiple   | Pasteurizzazione 10 ore a 60°C  | FVIII 2-6 VWF:RCo 5-17              | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 2.4  | 026600080 500 UI + FL10 mL solv<br>026600078 1000 UI + FL15 mL solv   |
| Talate (Takeda; concessionario di vendita: BioVilix) | Cromatografia a scambio ionico  | Solvente/Detergente (TNBP /Octoxynol 9) (Triton X100) / Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C | 70                                  | albumina + VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 0.75 | 037148032 1000 UI + FL 10 mL solv *   |
| Wilate (Octapharma)                                  | Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, cromatografia per esclusione | Solvente/detergente (TNBP/Octoxynol) + calore secco per 120 min a 100°C   | >67                                 | albumina – VWF + VWF:RCo/ FVIII:C = 1.0  | 039385036 500 UI FVIII + FL5 mL solv §<br>039385048 1000 UI FVIII + FL10 mL solv  |

VWF: Fattore von Willebrand; RCo: cofattore ristocetinico. <sup>o</sup>Tutti i prodotti sono prescrivibili in Classe A, con piano terapeutico. ^Prodotto distribuito in confezione contenente siringa preriempita con solvente. \*È registrata FL 750 UI ma non disponibile. § Sono registrate FL 450 e 900 UI ma non disponibili

in Italia, metodi di purificazione, metodi di inattivazione virale e rapporto VWF:RCo/FVIII:C, indice che evidenzia il contenuto in VWF, espresso in termini di cofattore ristocetinico, rispetto a quello del FVIII:C. Tale parametro è particolarmente importante laddove si voglia dirimere la scelta tra i diversi concentrati disponibili tenendo conto di quale possa rappresentare il concentrato più idoneo per il trattamento di episodi emorragici a sede diversa o

per la prevenzione del sanguinamento in differenti tipi di procedure invasive e in chirurgia, considerando i livelli basali di FVIII e VWF dello specifico paziente e la sua precedente risposta al trattamento con lo specifico prodotto.

- In **pazienti con emofilia A lieve-moderata**, sono indicati tutti i concentrati di FVIII, sia di origine plasmatica che ricombinante e, tra questi ultimi, sia quelli a emivita standard che prolungata. Anche in questo caso e, a maggior ragione, per l'ampia varietà di prodotti disponibili, la scelta del tipo di concentrato deve essere condivisa dal medico con il paziente o i suoi genitori/legali rappresentanti, fornendo tutte le informazioni riguardanti le caratteristiche dei concentrati disponibili e i dati di efficacia e sicurezza desumibili dalla letteratura scientifica. Per quanto concerne il rischio di sviluppo di inibitore, nei pazienti emofiliaci A lievi/moderati, non vi sono evidenze scientifiche, riportate in letteratura, circa differenze in relazione al tipo di prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva. Al contrario, i dati disponibili indicano un maggior rischio solo in rapporto ad un trattamento intensivo e/o in presenza di particolari mutazioni geniche causa di emofilia lieve o moderata. In particolare, un recente studio osservazionale non ha mostrato differenze nel rischio di sviluppo di inibitore, né dal confronto tra concentrati di FVIII plasmaderivato e ricombinante, né nell'ambito di ciascuna classe tra i diversi concentrati a derivazione plasmatica o ricombinante [14]. Anche per questi pazienti va, comunque, considerata l'eventuale informazione anamnestica rispetto alla risposta osservata in seguito a precedente esposizione ad uno dei concentrati disponibili (in particolare se sono noti *recovery in vivo* ed efficacia clinica). Le informazioni circa l'efficacia clinica di uno specifico prodotto nel singolo paziente possono, infatti, essere di ausilio al clinico nella scelta del concentrato con maggiore efficacia, pur nel rispetto del fondamentale principio di condividere con il paziente o i suoi genitori/legali rappresentanti la scelta del concentrato da utilizzarsi. Le informazioni ricevute e la scelta del prodotto dovranno essere documentate nell'informativa allegata al modulo di consenso informato che il paziente/i suoi genitori/legali rappresentanti dovranno sottoscrivere.

## Bibliografia

1. Emosint 20 mcg/1 mL e 4 mcg/0,5 mL. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco/Emosint>. Accesso 20.08.2020.
2. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013; 98: 667-74.
3. Minirin 4 mcg/1 mL. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco/Minirin>. Accesso 20.08.2020 .
4. Ghirardini A, Chistolini A, Tirindelli MC, et al. Clinical evaluation of subcutaneously administered DDAVP. *Thromb Res* 1988;49:363-72.
5. Octostim 15 mcg/mL solution for injections. Package leaflet: information for the user. Disponibile online: <https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/PA1009-14-1%20PIL-2162024-08052015145542-635666937437516250.pdf> octostim product in-ormation. Accesso 20.08.2020.
6. Octostim 1,5 mg/mL nasal spray. Package leaflet: information for the user. Disponibile online: [https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2150671.PA1009\\_014\\_002.ea8a3598-239d-42b8-9148-a672bd32aaf0.000001Product%20Leaflet%20Approved.150731.pdf](https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2150671.PA1009_014_002.ea8a3598-239d-42b8-9148-a672bd32aaf0.000001Product%20Leaflet%20Approved.150731.pdf). Accesso 20.08.2020.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, on Behalf of The World Federation of Hemophilia Guidelines for the management of hemophilia panelists and co-authors. *Haemophilia* 2020; doi:10.1111/hae 14046 [e-pub ahead of print].
8. van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 24;(12):CD011385.
9. Djambas Khayat C, Gouider E, von Mackensen S, Abdul Kadir R. Heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2020;26 (Suppl 3):16-19.
10. AICE - Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite (2013). Disponibile alla pagina <https://aiceonline.org/?p=9790>. Accesso 20.08.2020.
11. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014;12:575-9.
12. AICE. Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B (2018). Disponibile alla pagina [https://www.aiceonline.org/?page\\_id=8467](https://www.aiceonline.org/?page_id=8467) Accesso 20.08.2020
13. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009;7:117-26.
14. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al; INSIGHT consortium. Product type and the risk of inhibitor development in non severe haemophilia A patients: a case-control study. *Br J Haematol* 2020;189:1182-91.



