
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HaemoBionine 100 UI/ml
Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore IX della coagulazione derivato da plasma umano;

HaemoBionine si presenta come una polvere e un solvente per soluzione iniettabile, ed è disponibile in due confezioni contenenti 500 o 1000 UI di fattore IX della coagulazione umana per flaconcino.

HaemoBionine 100 UI/ml contiene circa 100 UI/ml di fattore IX della coagulazione umano quando è ricostituito con 5 ml (confezione da 500 UI) o 10 ml (confezione da 1000 UI) di acqua per preparazioni iniettabili.

L'attività (UI) è determinata mediante l'uso del test di coagulazione a fase singola della Farmacopea Europea. L'attività specifica di HaemoBionine è ≥ 70 UI/mg di proteine.

Eccipienti con effetti noti: il prodotto ricostituito contiene 0,19 mmol – 0,245 mmol (4,37 mg – 5,63 mg) di sodio per ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Polvere bianca e solvente limpido e incolore per soluzione iniettabile.

Dopo il dissolvimento della polvere nell'acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione HaemoBionine è limpida o leggermente opalescente e priva di particelle visibili (vedere paragrafo 6.6).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie nei pazienti con Emofilia B (deficit congenito del fattore IX).

HaemoBionine è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto il diretto controllo di un medico esperto nella cura dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si raccomanda un'appropriata determinazione dei livelli del fattore IX per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le infusioni. La risposta al

fattore IX può variare da paziente a paziente, con emivite differenti e livelli differenti di recupero. Nei pazienti sottopeso o sovrappeso può essere necessario modificare la dose basata sul peso corporeo. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile monitorare in modo preciso la terapia sostitutiva mediante il test della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX).

Posologia

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

Il numero di unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), in relazione all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa o in percentuale (in relazione al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (in riferimento a uno Standard Internazionale per il Fattore IX nel plasma).

L'attività di 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX equivale a quella del fattore IX che si trova in 1ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose di fattore IX necessaria si basa sul dato empirico che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX nel plasma dell'1-2 % dell'attività normale. La dose necessaria viene determinata applicando la formula seguente:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del fattore IX (%)(UI/dl) x 0,8

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre tenere conto dell'efficacia clinica nei singoli casi specifici.

Nel caso degli episodi emorragici riportati nella tabella sottostante, l'attività del fattore IX non deve essere inferiore al livello di attività del plasma indicato (in % del normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere usata come riferimento per il dosaggio nel trattamento di episodi emorragici e nella pratica chirurgica:

Grado di emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello necessario di Fattore IX (%) (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Principio di ematoma, sanguinamento muscolare od orale	20 - 40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno per 1 giorno, finché l'emorragia non cessa, come indicato dalla scomparsa del dolore, o fino a guarigione.
Ematoma e sanguinamenti muscolari più gravi o ematoma	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3 - 4 giorni o più, finché il dolore e lo stato acuto della malattia si risolvono.
Emorragie che mettono in pericolo di vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore finché il paziente è fuori pericolo.
Chirurgia		
<i>Chirurgia minore</i> Inclusa l'estrazione di denti	30 - 60	Ogni 24 ore, almeno per 1 giorno, fino a guarigione.
<i>Chirurgia maggiore</i>	80 - 100 (pre- e post-	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino a un'adeguata guarigione della

operatorio)

ferita, poi proseguire la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore IX dal 30 al 60% (UI/dl).

Profilassi

Nella profilassi a lungo termine dell'emorragia in pazienti con grave emofilia B, il dosaggio abituale è da 20 a 40 UI di fattore IX per chilogrammo di peso corporeo a intervalli di 3 - 4 giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più ravvicinati tra i dosaggi o dosaggi più elevati.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di HaemoBionine in bambini con meno di 6 anni di età.

Modo e via di somministrazione

Uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Si raccomanda di non superare la velocità massima di infusione di 5 ml/min.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Con HaemoBionine sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore IX. I pazienti devono essere avvisati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, comprendenti pomfi, orticaria generalizzata, sensazione di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, effettuare il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

Dopo un trattamento ripetuto con prodotti a base di fattore IX umano della coagulazione, i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori), da quantificare in unità Bethesda (UB) tramite idonei test biologici.

In letteratura sono stati descritti casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere ricercata la presenza di un inibitore. Notare che i pazienti con inibitori del fattore IX possono presentare un rischio aumentato di anafilassi con la somministrazione successiva di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i prodotti a base di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono essere effettuate, in base al giudizio del medico curante, sotto osservazione medica in una struttura in grado di fornire le cure mediche necessarie in caso di reazione allergica.

Tromboembolia

A causa del potenziale rischio di complicanze trombotiche, è necessaria una sorveglianza clinica in merito ai segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo tramite idonei test biologici quando si somministra il prodotto a pazienti con malattia epatica, pazienti nel post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o CID. In tutte queste situazioni, il beneficio del trattamento con HaemoBionine deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicanze.

A causa dei potenziali effetti farmacodinamici additivi o sinergici, la co-somministrazione di antifibrinolitici con complesso anti-inibitore della coagulazione o complesso di fattore IX può aumentare il rischio di trombosi.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari preesistenti, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze correlate al catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD) deve essere considerato il rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pools plasmatici per specifici markers di infezione, e l'inclusione nel processo produttivo di procedure efficaci di rimozione / inattivazione virale. Ciò nonostante, quando vengono somministrati medicinali ottenuti da sangue umano o plasma, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Questo riguarda anche virus di natura ancora sconosciuta o emergenti e altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con membrana, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus privo di membrana dell'epatite A (HAV).

Le misure intraprese possono risultare di efficacia limitata nei confronti di virus privi di membrana come il Parvovirus B19. L'infezione da Parvovirus B19 può avere gravi conseguenze per le donne in gravidanza (infezione del feto) e per gli individui affetti da immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (e.g. anemia emolitica).

Una appropriata vaccinazione (per l'epatite A e l'epatite B) deve essere presa in considerazione nel caso di pazienti che vengono trattati ripetutamente o con regolarità con prodotti a base di fattore IX derivato da plasma umano.

Si raccomanda fortemente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale, ogni volta che si somministra HaemoBionine a un paziente, in modo da mantenere un legame tra il paziente e il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate sono valide sia per gli adulti che per i bambini di età uguale o superiore ai sei anni (vedere anche paragrafo 4.2).

Questo medicinale contiene un massimo di 4,9 mmol (113 mg) di sodio per dose standard da 2000 UI. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non sono state segnalate interazioni del fattore IX della coagulazione umana con altri medicinali.

Popolazione pediatrica

Le interazioni riportate sono valide sia per gli adulti che per i bambini di età uguale o superiore ai sei anni (vedere anche paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati di fertilità.

Non sono stati condotti studi con il fattore IX sulla riproduzione degli animali. A causa della rarità dell'emofilia B nelle donne, non sono disponibili dati relativi all'uso del fattore IX in gravidanza e allattamento. Perciò, l'uso del fattore IX in gravidanza e allattamento deve essere limitato ai casi di documentata necessità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

- Raramente sono stati osservati casi di ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore in corrispondenza del punto di infusione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, cefalea, pomfi, ipotensione, sonnolenza, nausea, stato di irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione al torace, sensazione di pizzicore, vomito, respiro affannoso), che in alcuni casi possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso). In alcuni casi, queste reazioni hanno progredito verso quadri di grave anafilassi e si sono manifestate in stretta vicinanza temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4)
- In pazienti affetti da emofilia B, con inibitori del Fattore IX e che hanno avuto reazioni allergiche, sono stati riportati casi di sindrome nefrosica come conseguenza del tentativo di induzione di tolleranza immunitaria.
- HaemoBionine può contenere tracce di eparina al di sotto dei limiti quantificabili (0,1 UI/ml) che possono causare reazioni di ipersensibilità e una ridotta conta delle cellule ematiche, con possibili conseguenze sull'emostasi. I pazienti con anamnesi di reazioni allergiche indotte dall'eparina devono evitare l'uso di medicinali contenenti eparina.
- I pazienti affetti da emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il fattore IX (inibitori). Se ciò accade, la condizione si manifesta con una insufficiente risposta clinica. In questi casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato in emofilia.
- Quando si somministrano prodotti a base di fattore IX, vi è il rischio potenziale di episodi trombo embolici, specialmente nel caso di preparazioni con un ridotto livello di purezza,. L'uso di prodotti a base di fattore IX scarsamente purificati è stato associato a casi di infarto del miocardio, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX altamente purificato raramente è stato associato a queste reazioni avverse.

Per le informazioni di sicurezza relative agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	Da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune:	Da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara:	Da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Molto rara:	$< 1/10.000$

Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
-----------	--

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions*, ADR) negli studi clinici condotti con HaemoBionine (le frequenze sono calcolate in base ai pazienti trattati (n=36)):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	molto comune*	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	comune	Ansietà
Patologie del sistema nervoso	comune	Iperestesia
Patologie gastrointestinali	comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Dermatite allergica, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	Dorsalgia
Patologie vascolari	comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Dispnea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Sensazione di freddo, reazione nella sede d'iniezione (comprendente ad es. dolore ed eruzione cutanea)
Esami diagnostici	non nota**	inibizione del fattore IX

* L'ipersensibilità può presentarsi sotto forma di reazioni allergiche o non allergiche. Le vere reazioni allergiche sono rare.

** Segnalazione in base a dati *post-marketing*.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Inibizione del fattore IX

La formazione di anticorpi inibitori è una complicanza nota del trattamento di soggetti affetti da emofilia B. Finora non esistono dati relativi a pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients*, PUP).

Nel corso dello sviluppo clinico non sono stati osservati segni di induzione di inibitori del fattore IX in pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*, PTP, n=36) per un periodo di 1.493 giorni di esposizione.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini di età pari o superiore ai sei anni siano gli stessi osservati negli adulti (vedere anche paragrafo 4.2).

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

attraverso il sistema nazionale di segnalazione all' l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattore IX della coagulazione del sangue.
Codice ATC: B02BD04.

Il fattore IX è una glicoproteina a singola catena con massa molecolare di circa 68.000 Dalton. È un fattore della coagulazione che dipende dalla vitamina-K ed è prodotto dal fegato.

Il fattore IX è attivato dal fattore XIa nel sistema intrinseco della coagulazione e dal complesso fattore VII/ fattore tissutale nel sistema estrinseco. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva a sua volta il fattore X, il quale converte la protrombina in trombina. La trombina trasforma il fibrinogeno in fibrina, che forma il coagulo. L'emofilia B è una alterazione ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, causata da ridotti livelli di fattore IX; ciò determina abbondanti emorragie di articolazioni, muscoli od organi interni, sia spontanee che provocate da traumi chirurgici o accidentali. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici del fattore IX vengono aumentati, permettendo in questo modo una temporanea correzione del deficit del fattore IX e della propensione all'emorragia.

Popolazione pediatrica

I dati a disposizione sono insufficienti per raccomandare l'uso dell'HaemoBionine nei bambini di età inferiore ai sei anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio di farmacocinetica su 13 pazienti ha portato ai seguenti risultati:

Utilizzando un modello bifase, l'emivita media iniziale era rispettivamente di 2.2 ± 1.9 h alla prima visita e 3.1 ± 2.9 h al mese 3. E' stata calcolata una emivita media finale di 28.5 ± 12.1 h durante la prima visita e 30.1 ± 14.7 h al mese 3. Il recupero incrementale dell'HaemoBionine è stato rispettivamente 69.8 ± 21.6 % durante la visita iniziale e 72.2 ± 22.2 % al mese 3, che corrisponde a un recupero incrementale di 0.015 ± 0.005 UI/ml/UI/kg di peso corporeo durante la prima visita e di 0.016 ± 0.005 UI/ml/UI/kg peso corporeo al mese 3. Ulteriori parametri di farmacocinetica relativi all'HaemoBionine sono: Area sotto la curva (AUC): circa 25 UI h/ml; Tempo medio di permanenza (MRT): circa 33 h; Clearance: circa 200 ml/h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il preparato contiene esclusivamente proteine derivate da plasma umano, nominalmente il fattore IX di coagulazione ad elevata purezza, identico al fattore IX endogeno. Gli studi preclinici effettuati con test Ames non hanno evidenziato potenziali effetti mutageni del preparato.

HaemoBionine è stato testato in differenti modelli su conigli per studiare la tollerabilità critica e il potenziale effetto protrombotico. I risultati non hanno messo in evidenza segni di tossicità o un effetto trombogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: arginina, lisina, cloruro di sodio, citrato di sodio
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto non deve essere mescolato con altri medicinali.
Dal momento che il trattamento può non essere efficace se il fattore IX della coagulazione umana viene adsorbito dalle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione, utilizzare solo il set per iniezione fornito.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Usare immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per tenerli al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 confezione di HaemoBionine 100 UI/ml (confezione da 500 UI) contiene:

1 flaconcino di polvere di vetro tipo I (Ph.Eur.) sigillato con tappo in gomma clorobutile, di tipo I (Ph.Eur.)

1 flaconcino di solvente (5 ml), vetro tipo I (Ph.Eur.) sigillato con tappo in gomma bromobutile, tipo I (Ph.Eur.)

La confezione contiene anche:

1 siringa monouso (5 ml), 1 dispositivo di trasferimento a doppio filtro, 1 ago a farfalla

1 confezione di HaemoBionine 100 UI/ml (confezione da 1000 UI) contiene:

1 flaconcino di polvere di vetro tipo I (Ph.Eur.) sigillato con tappo in gomma clorobutile, di tipo I approvato (Ph.Eur.)

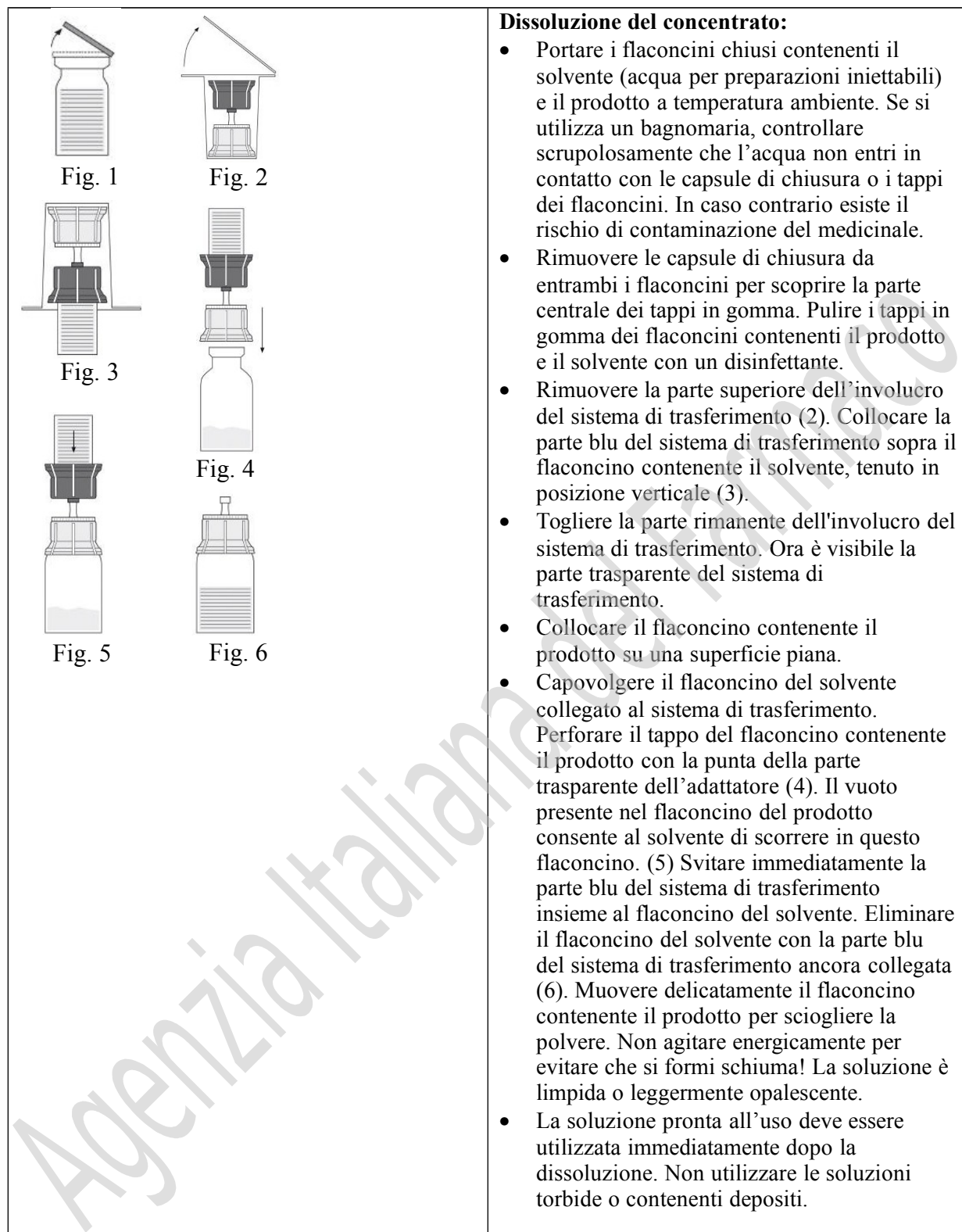
1 flaconcino di solvente (10 ml), vetro tipo I (Ph.Eur.) sigillato con tappo in gomma bromobutile, tipo I (Ph.Eur.)


La confezione contiene anche:

1 siringa monouso (10 ml), 1 dispositivo di trasferimento a doppio filtro, 1 ago a farfalla

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Assicurare una perfetta sterilità durante tutta la procedura!



 <p>Fig. 7</p>	<p>Iniezione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopo aver disciolto la polvere come descritto sopra, avvitare la siringa acclusa tramite il raccordo Luer-Lock sul flaconcino del prodotto con la parte trasparente del dispositivo di trasferimento. (7) Ciò consente di prelevare facilmente il farmaco disciolto con la siringa. Dal momento che il sistema di trasferimento ha un filtro incorporato, non è necessario utilizzare un filtro separato. • Staccare con attenzione il flaconcino con la parte trasparente del sistema di trasferimento dalla siringa. Somministrare immediatamente tramite iniezione endovenosa lenta, utilizzando l'ago a farfalla incluso. La velocità d'iniezione non deve superare i 2-3 ml/minuto. • Dopo l'uso, l'ago a farfalla può essere ricoperto per ragioni di sicurezza con la capsula di chiusura protettiva.
---	---

Il prodotto rimasto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti secondo la locale normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Germania
Telefono: +49 6103 801-0
Fax: +49 6103 801-150
mail@biotest.de

Rappresentante in Italia:
Biotest Italia srl
Via Leonardo Da Vinci, 43
Trezzano sul Naviglio (Milano)
Telefono: 02 4844291
Fax: 02 48402068

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

AIC N. 039072020: "100 UI/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino 500 U polvere + 1 flaconcino 5 ml solvente + siringa monouso + sistema di trasferimento a doppio filtro + ago a farfalla

AIC N. 039072032: "100 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino 1000U polvere + 1 flaconcino 10 ml solvente + siringa monouso + sistema di trasferimento a doppio filtro + ago a farfalla

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11-09-2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco