

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Mononine500 U.I.

Polvere e solvente per soluzione per iniezione / infusione

Fattore IX umano della coagulazione

Legga attentamente questo foglio, prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei solamente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico o il farmacista. Questo include anche qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere anche paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Mononine e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Mononine
3. Come usare Mononine
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mononine
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È MONONINE E A CHE COSA SERVE

Cos'è Mononine?

Mononine è ottenuto da plasma umano (cioè la componente liquida del sangue) e contiene il fattore IX umano della coagulazione. Lo si impiega per prevenire o arrestare eventi emorragici causati da carenza congenita di fattore IX nel sangue (emofilia B).

A cosa serve Mononine?

Il fattore IX è molto importante ai fini della coagulazione del sangue. Una carenza di fattore IX significa una minor capacità del sangue a coagulare, con conseguente aumento della tendenza emorragica. La sostituzione del fattore IX con Mononine normalizza temporaneamente il meccanismo della coagulazione ematica.

Una volta ricostituito il prodotto è da infondere o iniettare per via endovenosa.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE MONONINE

Nei capitoli seguenti sono riportate delle informazioni che lei ed il suo medico curante dovete considerare prima di usare Mononine.

Non usi Mononine:

- Se è allergico al fattore IX umano della coagulazione o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla proteina murina. Informi il suo medico se lei è allergico a qualche prodotto medicinale o a qualche sostanza alimentare.
- Se lei ha un rischio elevato di formazione di coaguli ematici (rischio di trombosi) o se il suo sangue ha una maggior tendenza a coagulare (coagulazione intravascolare disseminata).

Avvertenze e precauzioni:

- Sono possibili reazioni allergiche. I primi segni comprendono: orticaria, orticaria generalizzata, senso di oppressione toracica, dispnea, caduta della pressione sanguigna e anafilassi (una seria reazione allergica che causa grave difficoltà di respirazione o senso di vertigini). **Se si presentano questi sintomi, lei dovrà immediatamente sospendere la somministrazione del prodotto e consultare il suo medico.**
- Mononine contiene, come residuo di una speciale fase di purificazione, **tracce di proteina murina**. Anche se le quantità di proteina murina sono estremamente ridotte, l'infusione di queste proteine può indurre reazioni allergiche.
- La formazione di **inibitori** del fattore IX (anticorpi neutralizzanti) rappresenta una complicanza già nota del trattamento e significa che il trattamento ha smesso di funzionare. Se, con Mononine, non è possibile tenere sotto controllo l'emorragia in atto, deve contattare immediatamente il suo medico. Lei dovrà essere controllato attentamente, al fine di determinare l'eventuale comparsa di inibitori.
- Vi è il rischio di un'aumentata formazione di **coaguli ematici nei vasi sanguigni** (complicanze tromboemboliche), in particolare:

- se lei soffre per una malattia del fegato;
 - se è stato sottoposto ad un recente intervento chirurgico;
 - nei neonati;
 - se lei è a rischio trombotico, es. gravidanza, contraccettivi orali, obesità, fumo.
- Se lei è una persona con fattori di rischio cardiovascolare la terapia con fattore IX può aumentare il rischio cardiovascolare stesso.
 - Se è necessario l'utilizzo di un dispositivo di accesso venoso centrale, bisogna considerare il rischio di complicanze legate all'utilizzo di un catetere, incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi al sito del catetere.
 - Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia per l'adozione dell'infusione continua nei bambini ed in particolare, non sono note le possibilità di sviluppo di inibitori.

Il suo medico valuterà con attenzione il rapporto fra i benefici ottenuti dal trattamento con Mononine ed il rischio di tali complicanze.

Sicurezza virale

Nel caso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano vengono adottate determinate misure per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste includono:

- una accurata selezione dei donatori di sangue o plasma per assicurare l'esclusione di quelli a rischio di essere portatori di infezioni,
- il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per accertare la presenza di virus / infezioni,
- l'inclusione nella lavorazione del sangue o del plasma di processi di produzione in grado di inattivare o rimuovere i virus.

Nonostante queste misure, quando vengono somministrati medicinali derivati da sangue o plasma umano, non può essere esclusa totalmente la possibilità di trasmissione di infezioni. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri tipi di infezioni.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B ed il virus dell'epatite C (infiammazione del fegato) e contro i virus senza involucro lipidico dell'epatite A ed il parvovirus B19.

Se lei riceve regolarmente/ripetutamente somministrazioni di prodotti derivati dal plasma (ad es.: fattore IX), il Suo medico potrà raccomandarle di effettuare una vaccinazione anti-epatite A ed anti-epatite B.

È fortemente raccomandato che, ad ogni somministrazione di Mononine, vengano registrati la data di somministrazione, il numero di lotto del prodotto e la quantità infusa.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Altri medicinali e Mononine:

- Avvisi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto recentemente o potrebbe assumere altre medicine.
- Il fattore IX e l'acido ϵ -aminocaproico (una sostanza chimica in grado di bloccare la rottura del coagulo ematico) possono essere impiegati per il trattamento di emorragie del cavo orale, a seguito di traumi o di interventi di chirurgia dentale (come l'estrazione di un dente). Tuttavia, sono disponibili poche informazioni sulla contemporanea somministrazione dell'acido ϵ -aminocaproico e di Mononine.
- Mononine non deve essere miscelato con altri farmaci, né con diluenti o solventi diversi da quelli raccomandati dalla Casa produttrice (vedi paragrafo 6).

Gravidanza, allattamento e fertilità

- In caso di gravidanza in atto o durante l'allattamento, o se pensa di potere essere incinta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.
- Durante una gravidanza o l'allattamento al seno, Mononine deve essere usato solo se chiaramente indicato.
- Non sono disponibili dati sulla fertilità.

Guida di veicoli e uso di macchinari

Mononine non influenza la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

Mononine contiene sodio

Una dose standard di 2000 UI di Mononine contiene fino a 30,36 mg di sodio. Si raccomanda di considerare questo dato se lei sta seguendo una dieta con apporto controllato di sodio.

3. COME USARE MONONINE

Quando usa questo medicinale si attenga sempre ed esattamente alle indicazioni del suo medico. In caso di dubbi, consulti il suo medico o il farmacista.

Il trattamento dell'Emofilia B deve essere iniziato ed effettuato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento di queste patologie.

Il dosaggio di fattore IX di cui lei necessita e la durata della terapia, dipendono da numerosi fattori, come il suo peso corporeo, la gravità della sua malattia, la localizzazione e l'entità dell'emorragia o dalla necessità di prevenire eventi emorragici nel corso di interventi chirurgici o di provvedimenti diagnostici.

Se le è stato prescritto Mononine per somministrazione domiciliare, il suo medico si assicurerà che lei abbia compreso come fare l'iniezione o l'infusione, indicando anche le dosi da usare.

Segua attentamente le direttive fornite dal suo medico o dal personale paramedico del centro per la cura dell'emofilia.

Se lei prende più Mononine di quello che necessita

Non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio con fattore IX.

Ricostituzione e somministrazione

Istruzioni generali:

- Il prodotto in polvere deve essere disciolto (ricostituito) e prelevato in condizioni asettiche dal flaconcino.
- La soluzione ricostituita deve essere limpida o debolmente opalescente, nel senso che – tenuta in controluce – può presentare un certo scintillio, ma non deve mai contenere corpuscoli o particelle estranee. Dopo la filtrazione o il prelievo (vedi sotto) e prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata per rilevare l'eventuale presenza di corpuscoli o di variazioni di colore. Non usare soluzioni torbide o contenenti depositi o particelle.
- Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivanti da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti e secondo le istruzioni date dal Suo medico.

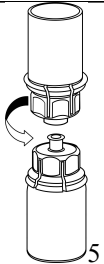

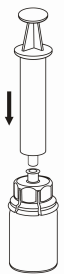
Ricostituzione:

Senza aprire alcuno dei due flaconcini, portare a temperatura ambiente o riscaldare a temperatura corporea sia il prodotto Mononine che il suo solvente. Questo può essere fatto lasciando i due flaconcini a temperatura ambiente per circa un'ora o tenendoli fra le mani per alcuni minuti.



NON esporre i flaconcini direttamente al calore, né riscaldarli oltre la temperatura corporea (37 °C).

Con precauzione togliere i dischi di protezione da entrambi i flaconcini che contengono il prodotto e il solvente e disinfettare la superficie dei tappi di gomma con un tampone imbevuto d'alcool. Aspettare che il disinfettante si sia asciugato prima di aprire la confezione del Mix2Vial, e attenersi poi alle istruzioni qui sotto riportate.

	<p>1. Aprire la confezione di Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dal blister!</p>
	<p>2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme al blister e spingere la punta dell'adattatore blu verso il basso attraverso il tappo del flaconcino di solvente.</p>
	<p>3. Rimuovere con cautela la confezione dal set Mix2Vial tenendolo sul bordo, e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare via solo la confezione e non il set Mix2Vial</p>
	<p>4. Posizionare il flaconcino del prodotto su una superficie piana e stabile.</p> <p>Capovolgere il flaconcino di solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flaconcino del prodotto.</p>

 <p>5</p>	<p>5. Impugnando con una mano la parte del set Mix2Vial dal lato del prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial dal lato del solvente, separare in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario.</p> <p>Eliminare il flaconcino solvente con l'adattatore blu Mix2Vial collegato.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agitare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza è completamente sciolta. Non agitare.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Con il flacone del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial svitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino contenente il prodotto.</p>

Prelievo e somministrazione

 <p>8</p>	<p>8. Tenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitandolo in senso antiorario.</p>

Iniezione endovenosa singola

Usare il set per venopuntura fornito insieme al prodotto, inserendo poi l'ago in una vena. Lasciare defluire il sangue verso la parte terminale della cannula. Montare la siringa sulla filettatura, avvitando a fondo il set per venopuntura. **Iniettare lentamente in vena la soluzione ricostituita**, seguendo le istruzioni del medico curante. Attenzione a non far defluire sangue nella siringa contenente la soluzione ricostituita. La velocità massima di infusione è pari a 2 mL/minuto.

Infusione continua

Mononine può anche essere somministrato mediante infusione prolungata (continua) per molte ore o giorni. L'infusione deve essere fatta e controllata dal Suo medico.

Faccia attenzione agli eventuali effetti indesiderati che si dovessero presentare durante la somministrazione. Se presenta effetti indesiderati che possono essere messi in relazione con la somministrazione di Mononine, l'iniezione o l'infusione devono essere interrotte (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al Suo medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come per tutti i prodotti medicinali, anche questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si presenta uno dei seguenti effetti indesiderati, contatti subito il suo medico, o si rivolga al Pronto Soccorso o al Centro Antiemofilia dell'ospedale più vicino:

- una reazione allergica improvvisa (come un arrossamento cutaneo od orticaria, prurito, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo),
- difficoltà respiratoria, sibilo respiratorio o disturbi respiratori,
- convulsioni,
- perdita di efficacia (emorragia inarrestabile).

Altri effetti indesiderati:

- Reazioni allergiche, che possono comprendere:
 - sensazione di bruciore e dolore pungente, arrossamento e gonfiore a carico della vena in cui è stata praticata l'iniezione o l'infusione;

- gonfiore della faccia o faringeo o di altre parti del corpo, rossore, brividi, esantema cutaneo in tutto il corpo, ponfi;
- cefalea;
- abbassamento della pressione, agitazione, tachicardia, senso di oppressione toracica, sibilo respiratorio;
- stanchezza (letargia);
- nausea, vomito;
- formicolio.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati raramente e in alcuni casi possono progredire fino all'instaurarsi di gravi reazioni allergiche (anafilassi) compreso lo shock (questo è stato associato con lo sviluppo di inibitori del fattore IX).

- In casi rari è stato osservato rialzo della temperatura corporea (febbre).
- Molto raramente è stata riferita una forma speciale di infiammazione renale (sindrome nefrotica) in pazienti trattati nei quali erano presenti inibitori del fattore IX. Nell'anamnesi di questi pazienti erano presenti episodi riconducibili a reazioni allergiche.
- Dopo somministrazione di prodotti contenenti il fattore IX esiste un rischio potenziale di incremento della formazione di coaguli ematici che possono portare ad attacchi cardiaci (infarto del miocardio), di coaguli ematici localizzati nelle gambe (trombosi venosa) e di coaguli ematici nei polmoni (embolia polmonare). Questi effetti indesiderati sono stati raramente ricondotti all'impiego di Mononine.
- Molto raramente Lei potrà sviluppare un inibitore del fattore IX (anticorpo neutralizzante) che può portare ad una diminuzione dell'efficacia del fattore IX infuso. In questo caso si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

La frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse attese nei bambini sono le stesse di quelle degli adulti.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se compaiono effetti indesiderati, informi il medico, o il farmacista, anche in caso di effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Segnalando gli effetti indesiderati, lei contribuirà a fornire ulteriori informazioni in merito alla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE MONONINE Tenere questo medicinale fuori della vista e della portata dei bambini.

Non utilizzare Mononine dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione.

- Non congelare.
- Conservare il flaconcino nella scatola di cartone esterna per proteggerlo dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Nel periodo di conservazione il prodotto (se mantenuto nella confezione originale) può essere conservato a temperatura ambiente (fino a non oltre +25 °C) per un periodo massimo di 1 mese senza rimetterlo nuovamente in frigorifero durante questo periodo. La data iniziale e finale del periodo di conservazione a temperatura ambiente - 1 mese - devono essere annotate sulla scatola. Alla fine di questo periodo il prodotto deve essere utilizzato (infuso) o smaltito in sicurezza.
- Il prodotto, dopo la sua ricostituzione, deve essere usato immediatamente.
- Se la soluzione ricostituita di Mononine viene diluita (fino a 1:10), la soluzione deve essere somministrata immediatamente, comunque la sua stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore.
- Il suo medico le darà tutte le informazioni necessarie per lo smaltimento, in sicurezza, del prodotto non utilizzato e del materiale di scarto.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Mononine

Mononine contiene 500 UI di fattore IX umano della coagulazione per flaconcino.

Il prodotto dopo ricostituzione con 5 ml di solvente contiene circa 100 UI/ml di fattore IX umano della coagulazione.

Gli altri eccipienti sono:

Istidina, mannitolo, sodio cloruro, acido cloridrico o sodio idrossido (in piccole quantità per aggiustamento del pH). *Solvente*: Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Mononine e contenuto della confezione

Mononine si presenta come una polvere bianca e la sua confezione comprende anche acqua per preparazioni iniettabili come solvente.

La soluzione ricostituita deve presentarsi da limpida a debolmente opalescente, nel senso che – tenuta in controluce – può presentare un certo scintillio, ma non deve mai contenere corpuscoli o particelle estranee

Presentazione

Scatola da 500 UI contenente:

1 flaconcino con liofilizzato

1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 sistema di trasferimento con filtro 20/20

Set di somministrazione (scatola interna):

1 siringa monouso da 10 ml

1 set per iniezione in vena

2 tamponi alcoolici

1 cerotto non sterile

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

CSL Behring GmbH,

Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg - Germania

Rappresentante per l'Italia

CSL Behring S.p.A., Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano

Questo prodotto medicinale è autorizzato nei seguenti Paesi membri dell'EEA con i seguenti nomi:

Mononine: _____ Italia, Svezia, Polonia

Mononine, Poeder en oplosmiddel voor
oplossing voor injectie of infusie 500 IE _____ Olanda

Mononine 500: _____ Francia, Germania, Lussemburgo,
Portogallo

Mononine 500 i.e. prašek in
vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje: _____ Slovenia

Mononine 500 I.E., 100 I.E./ml, Pulver und
Lösungsmittel zur Herstellung einer

Injektions- oder Infusionslösung: _____ Austria

Mononine 500 IU: _____ Repubblica Ceca, Slovacchia

Mononine 500 UI polvo y disolvente para
solución inyectable o perfusión: _____ Spagna

Mononine 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz _____ Ungheria

Data di approvazione di questo Foglio Illustrativo

Maggio 2017

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai professionisti sanitari

Posologia

Il numero di unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (U.I.), correlate all'attuale standard dell'OMS (*WHO*) per i prodotti a base di fattore IX.

L'attività di fattore IX nel plasma è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno Standard Internazionale per il fattore IX plasmatico).

Una Unità Internazionale (U.I.) di attività di fattore IX è equivalente alla quantità di fattore IX presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose richiesta di fattore IX è basato sul dato empirico che 1 U.I. di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico dell'1,0% dell'attività normale. Il dosaggio richiesto è determinato usando la seguente formula:

unità richieste = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato di fattore IX (% o U.I./dl) x 1,0

La quantità da somministrare, il modo come pure la frequenza di somministrazione debbono sempre essere orientati all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso degli eventi emorragici sotto elencati, l'attività del fattore IX nel periodo corrispondente non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % della norma o U.I./dl). Le tabelle seguenti possono essere utilizzate come guida per il dosaggio in caso di episodi emorragici e interventi chirurgici:

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1: INIEZIONE ENDOVENOSA SINGOLA		
Gravità dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore IX richiesto (% o U.I./dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematrosi precoce, emorragia muscolare o del cavo orale	20-40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno 1 giorno, fino a quando l'episodio emorragico indicato dal dolore è risolto o si è raggiunta la guarigione.
Ematrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, fino a risoluzione del dolore e dell'episodio acuto.
Emorragie con pericolo di vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo.
Chirurgia		
Minore, incluse estrazioni dentarie	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiore	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino ad adeguata guarigione della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore IX dal 30% al 60% (U.I./dl)

Tabella 2: INFUSIONE CONTINUA IN CHIRURGIA	
Livello desiderato di fattore IX per emostasi	40-100% (o U.I./dl)
Dose di carico iniziale per raggiungere il livello desiderato	Bolo in singola dose di 90 U.I. per kg di peso corporeo (range: 75-100 U.I./kg) o con dosaggio basato sui dati di farmacocinetica
Frequenza di somministrazione	Infusione i.v. continua, in base alla clearance e ai livelli di fattore IX misurati
Durata del trattamento	Fino a 5 giorni, un ulteriore trattamento può essere necessario in relazione al tipo di intervento chirurgico

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti con emofilia B grave, le dosi abituali sono di 20-40 U.I. di fattore IX per kg di peso corporeo ad intervalli di 3-4 giorni. In alcuni casi, specialmente per pazienti giovani, possono essere necessari intervalli più brevi di somministrazione o dosi più elevate.

Nel corso del trattamento, si raccomanda un'adeguata determinazione dei livelli di fattore IX per regolare le dosi da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva tramite il controllo dei parametri della coagulazione (attività del fattore IX plasmatico). Singoli pazienti possono rispondere in modo diverso al fattore IX, raggiungendo differenti livelli di recupero in vivo e mostrando differenti tempi di emivita.

I pazienti devono essere controllati per accertare l'eventuale sviluppo di inibitori del fattore IX.

Pazienti non trattati precedentemente

La sicurezza e l'efficacia di Mononine nei pazienti non trattati precedentemente non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Il dosaggio nei bambini è basato sul peso corporeo ed è quindi generalmente basato sugli stessi criteri per gli adulti. La frequenza di somministrazione deve essere sempre orientata all'efficacia clinica nel caso individuale.

Somministrazione

Mononine può essere somministrato mediante iniezione endovenosa singola (vedere le istruzioni al paragrafo 3) oppure mediante infusione continua (vedere le istruzioni riportate qui di seguito).

Infusione continua

Mononine deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, come descritto nel paragrafo "Ricostituzione e somministrazione". Dopo la ricostituzione, Mononine può essere somministrato mediante infusione continua sia senza diluizione che diluito, impiegando una pompa-siringa o un adatto set per infusioni.

La potenza di Mononine ricostituito non diluito è di 100 U.I./mL circa.

Una soluzione **diluita** si ottiene nel seguente modo:

- Diluire la soluzione ricostituita e filtrata trasferendo la quantità giusta di Mononine nel volume desiderato di soluzione salina normale, adottando tecniche asettiche.
- In diluizione fino a 1:10 (concentrazione pari a 10 U.I. di fattore IX/ml) l'attività di fattore IX rimane stabile per 24 ore.
- In caso di diluizioni molto elevate può verificarsi una riduzione dell'attività del fattore IX. Per mantenere la concentrazione ematica desiderata, si deve monitorare l'attività del fattore IX.

Esempio per la diluizione di 500 U.I. di Mononine ricostituito

	10 U.I./ml	20 U.I./ml
Volume di Mononine ricostituito	5,0 ml	5,0 ml
Volume occorrente di soluzione salina normale	45,0 ml	20,0 ml
Diluizione ottenuta	1:10	1:5

- Si raccomanda l'impiego di sacche e cannule in polivinilcloruro (PVC) IV.

- Miscelare accuratamente e controllare che la sacca non perda.
- Si raccomanda di sostituire le sacche ogni 12-24 ore con Mononine diluito fresco.

La velocità raccomandata per l'infusione continua di Mononine per mantenere un livello stabile di fattore IX di circa 80% è di 4 U.I./kg di peso corporeo/ora, ma dipenderà dal profilo farmacocinetico del paziente e dal livello di fattore IX che si vuole raggiungere. Per i pazienti di cui è nota la clearance del fattore IX, la velocità di infusione può essere calcolata individualmente.

Velocità (U.I./kg di peso corporeo/ora) = Clearance (ml/ora/kg di peso corporeo) x aumento desiderato di fattore IX (U.I./ml)

Non sono disponibili studi clinici in merito alla sicurezza e all'efficacia dell'infusione continua nei bambini. Di conseguenza, nei bambini e negli adolescenti, l'infusione continua di Mononine deve essere presa in considerazione solo se, per il calcolo del dosaggio, sono disponibili dati di farmacocinetica pre-operatori (ad es. recupero incrementale e clearance) e se i livelli, peri-operativamente, sono stati accuratamente monitorati.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Mononine 1000 U.I.

Polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Fattore IX umano della coagulazione

Legga attentamente questo foglio, prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei solamente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico o il farmacista. Questo include anche qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere anche paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Mononine e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Mononine
3. Come usare Mononine
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mononine
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È MONONINE E A CHE COSA SERVE

Cos'è Mononine ?

Mononine è ottenuto da plasma umano (cioè la componente liquida del sangue) e contiene il fattore IX umano della coagulazione. Lo si impiega per prevenire o arrestare eventi emorragici causati da carenza congenita di fattore IX nel sangue (emofilia B).

A cosa serve Mononine ?

Il fattore IX è molto importante ai fini della coagulazione del sangue. Una carenza di fattore IX significa una minor capacità del sangue a coagulare, con conseguente aumento della tendenza emorragica. La sostituzione del fattore IX con Mononine normalizza temporaneamente il meccanismo della coagulazione ematica.

Una volta ricostituito il prodotto è da infondere o iniettare per via endovenosa.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE MONONINE

Nei capitoli seguenti sono riportate delle informazioni che lei ed il suo medico curante è opportuno prendiate in considerazione prima di usare Mononine.

Non usi Mononine:

- Se è allergico al fattore IX umano della coagulazione o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o alla proteina murina. Informi il suo medico se lei è allergico a qualche prodotto medicinale o a qualche sostanza alimentare.
- Se lei ha un rischio elevato di formazione di coaguli ematici (rischio di trombosi) o se il suo sangue ha una maggior tendenza a coagulare (coagulazione intravascolare disseminata).

Avvertenze e precauzioni:

- Sono possibili reazioni allergiche. I primi segnali comprendono: orticaria, orticaria generalizzata, senso di oppressione toracica, dispnea, caduta della pressione sanguigna e anafilassi (una seria reazione allergica che causa grave difficoltà di respirazione o senso di vertigini). **Se si presentano questi sintomi, lei dovrà immediatamente sospendere la somministrazione del prodotto e consultare il suo medico.**
- Mononine contiene, come residuo di una speciale fase di purificazione, **tracce di proteina murina**. Anche se le quantità di proteina murina sono estremamente ridotte, l'infusione di queste proteine può indurre reazioni allergiche.
- La formazione di **inibitori** del fattore IX (anticorpi neutralizzanti) rappresenta una complicanza già nota del trattamento e significa che il trattamento ha smesso di funzionare. Se, con Mononine, non è possibile tenere sotto controllo l'emorragia in atto, deve contattare immediatamente il suo medico. Lei dovrà essere controllato attentamente, al fine di determinare l'eventuale comparsa di inibitori.
- Vi è il rischio di un'aumentata formazione di **coaguli ematici nei vasi sanguigni** (complicanze tromboemboliche), in particolare:
 - se lei soffre per una malattia del fegato;
 - se è stato sottoposto ad un recente intervento chirurgico;
 - nei neonati;
 - se lei è a rischio trombotico, es. gravidanza, contraccettivi orali, obesità, fumo.

- Se lei è una persona con fattori di rischio cardiovascolare la terapia con fattore IX può aumentare il rischio cardiovascolare stesso.
- Se è necessario l'utilizzo di un dispositivo di accesso venoso centrale, bisogna considerare il rischio di complicanze legate all'utilizzo di un catetere, incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi al sito del catetere.
- Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia per l'adozione dell'infusione continua nei bambini ed in particolare, non sono note le possibilità di sviluppo di inibitori.

Il suo medico valuterà con attenzione il rapporto fra i benefici ottenuti dal trattamento con Mononine ed il rischio di tali complicanze.

Sicurezza virale

Nel caso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano vengono adottate determinate misure per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste includono

- una accurata selezione dei donatori di sangue o plasma per assicurare l'esclusione di quelli a rischio di essere portatori di infezioni,
- il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per accertare la presenza di virus / infezioni,
- l'inclusione nella lavorazione del sangue o del plasma di processi di produzione in grado di inattivare o rimuovere i virus.

Nonostante queste misure, quando vengono somministrati medicinali derivati da sangue o plasma umano, non può essere esclusa totalmente la possibilità di trasmissione di infezioni. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri tipi di infezioni.

Le misure prese sono considerate efficaci per virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B ed il virus dell'epatite C (infiammazione del fegato) e contro i virus senza involucro lipidico dell'epatite A ed il parvovirus B19.

Se lei riceve regolarmente/ripetutamente somministrazioni di prodotti derivati dal plasma (ad es.: fattore IX), il Suo medico potrà raccomandarle di effettuare una vaccinazione anti-epatite A ed anti-epatite B.

È fortemente raccomandato che, ad ogni somministrazione di Mononine, vengano registrati la data di somministrazione, il numero di lotto del prodotto e la quantità infusa.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Altri farmaci e Mononine:

- Avvisi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto recentemente o potrebbe assumere altre medicine.
- Il fattore IX e l'acido ϵ -aminocaproico (una sostanza chimica in grado di bloccare la rottura del coagulo ematico) possono essere impiegati per il trattamento di emorragie del cavo orale, a seguito di traumi o di interventi di chirurgia dentale (come l'estrazione di un dente). Tuttavia, sono disponibili poche informazioni sulla contemporanea somministrazione dell'acido ϵ -aminocaproico e di Mononine.
- Mononine non deve essere miscelato con altri farmaci, né con diluenti o solventi diversi da quelli raccomandati dalla Casa produttrice (vedi paragrafo 6).

Gravidanza, allattamento e fertilità

- In caso di gravidanza in atto o durante l'allattamento, o se pensa di potere essere incinta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.
- Durante una gravidanza o l'allattamento al seno, Mononine deve essere usato solo se chiaramente indicato.
- Non sono disponibili dati sulla fertilità.

Guida di veicoli e uso di macchinari

Mononine non influenza la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

Mononine contiene sodio

Una dose standard di 2000 UI di Mononine contiene fino a 30,36 mg di sodio. Si raccomanda di considerare questo dato se Lei sta seguendo una dieta con apporto controllato di sodio.

3. COME USARE MONONINE

Quando usa questo medicinale si attenga sempre ed esattamente alle indicazioni del Suo medico. In caso di dubbi, consulti il suo medico o il farmacista.

Il trattamento dell'Emofilia B deve essere iniziato ed effettuato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento di queste patologie.

Il dosaggio di fattore IX di cui lei necessita e la durata della terapia, dipendono da numerosi fattori, come il suo peso corporeo, la gravità della sua malattia, la localizzazione e l'entità dell'emorragia o dalla necessità di prevenire eventi emorragici nel corso di interventi chirurgici o di provvedimenti diagnostici.

Se le è stato prescritto Mononine per somministrazione domiciliare, il suo medico si assicurerà che lei abbia compreso come fare l'iniezione o l'infusione, indicando anche le dosi da usare.

Segua attentamente le direttive fornite dal suo medico o dal personale paramedico del centro per la cura dell'emofilia.

Se lei prende più Mononine di quello che necessita

Non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio con fattore IX.

Ricostituzione e somministrazione

Istruzioni generali:

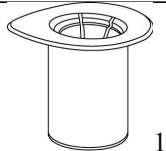
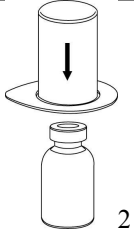

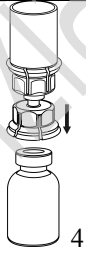
- Il prodotto in polvere deve essere disciolto (ricostituito) e prelevato in condizioni asettiche dal flaconcino.
- La soluzione ricostituita deve essere limpida o debolmente opalescente, nel senso che – tenuta in controluce – può presentare un certo scintillio, ma non deve mai contenere corpuscoli o particelle estranee. Dopo la filtrazione o il prelievo (vedi sotto) e prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata per rilevare l'eventuale presenza di corpuscoli o di variazioni di colore. Non usare soluzioni torbide o contenenti depositi o particelle.
- Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivanti da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti e secondo le istruzioni date dal Suo medico.

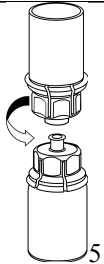

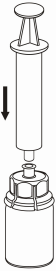
Ricostituzione:

Senza aprire alcuno dei due flaconcini, portare a temperatura ambiente o riscaldare a temperatura corporea sia il prodotto Mononine che il suo solvente. Questo può essere fatto lasciando i due flaconcini a temperatura ambiente per circa un'ora o tenendoli fra le mani per alcuni minuti.

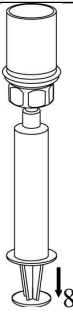

NON esporre i flaconcini direttamente al calore, né riscaldarli oltre la temperatura corporea (37 °C).

Con precauzione togliere i dischi di protezione da entrambi i flaconcini che contengono il prodotto e il solvente e disinfettare la superficie dei tappi di gomma con un tampone imbevuto d'alcool. Aspettare che il disinfettante si sia asciugato prima di aprire la confezione del Mix2Vial, e attenersi poi alle istruzioni qui sotto riportate.

	1. Aprire la confezione di Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dal blister!
	2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme al blister e spingere la punta dell'adattatore blu verso il basso attraverso il tappo del flaconcino di solvente.
	3. Rimuovere con cautela la confezione dal set Mix2Vial tenendolo sul bordo, e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare via solo la confezione e non il set Mix2Vial.
	4. Posizionare il flaconcino del prodotto su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino di solvente con il set Mix2Vial attaccato e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flaconcino del prodotto.

	<p>5. Impugnando con una mano la parte del set Mix2Vial dal lato del prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial dal lato del solvente, separare in 2 parti il set svitandolo in senso antiorario.</p> <p>Eliminare il flaconcino solvente con l'adattatore blu Mix2Vial collegato.</p>
	<p>6. Agitare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza è completamente sciolta. Non agitare.</p>
	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Con il flacone del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial svitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino contenente il prodotto.</p>

Prelievo e somministrazione

	8. Tenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema a testa in giù e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
	9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitandolo in senso antiorario.

Iniezione endovenosa singola

Usare il set per venopuntura fornito insieme al prodotto, inserendo poi l'ago in una vena. Lasciare defluire il sangue verso la parte terminale della cannula. Montare la siringa sulla filettatura, avvitando a fondo il set per venopuntura. **Iniettare lentamente in vena la soluzione ricostituita**, seguendo le istruzioni del medico curante. Attenzione a non far defluire sangue nella siringa contenente la soluzione. La velocità massima da infondere è pari a 2 mL/minuto.

Infusione continua

Mononine può anche essere somministrato mediante infusione prolungata (continua) per molte ore o giorni. L'infusione deve essere fatta e controllata dal Suo medico.

Faccia attenzione agli eventuali effetti indesiderati che si dovessero presentare durante la somministrazione. Se presenta effetti indesiderati che possono essere messi in relazione con la somministrazione di Mononine, l'iniezione o l'infusione devono essere interrotte (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al suo medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come per tutti i prodotti medicinali, anche questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si presenta uno dei seguenti effetti indesiderati, contatti subito il suo medico, o si rivolga al Pronto Soccorso o al Centro Antiemofilia dell'ospedale più vicino:

- **una reazione allergica improvvisa (come un arrossamento cutaneo od orticaria, prurito, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo),**
- **difficoltà respiratoria, sibilo respiratorio o disturbi respiratori,**
- **convulsioni,**
- **perdita di efficacia (emorragia inarrestabile).**

Altri effetti indesiderati:

- Reazioni allergiche, che possono comprendere:
 - sensazione di bruciore e dolore pungente, arrossamento e gonfiore a carico della vena in cui è stata praticata l'iniezione o l'infusione;
 - gonfiore della faccia o faringeo o di altre parti del corpo, rossore, brividi, esantema cutaneo in tutto il corpo, ponfi;
 - cefalea;
 - abbassamento della pressione, agitazione, tachicardia, senso di oppressione toracica, sibilo respiratorio;
 - stanchezza (letargia);
 - nausea, vomito;
 - formicolio.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati raramente e in alcuni casi possono progredire fino all'instaurarsi di gravi reazioni allergiche (anafilassi) compreso lo shock (questo è stato associato con lo sviluppo di inibitori del fattore IX).

- In casi rari è stato osservato rialzo della temperatura corporea (febbre).
- Molto raramente è stata riferita una forma speciale di infiammazione renale (sindrome nefrotica) in pazienti trattati nei quali erano presenti inibitori del fattore IX. Nell'anamnesi di questi pazienti erano presenti episodi riconducibili a reazioni allergiche.
- Dopo somministrazione di prodotti contenenti il fattore IX esiste un rischio potenziale di incremento della formazione di coaguli ematici che possono portare ad attacchi cardiaci (infarto del miocardio), di coaguli ematici localizzati nelle gambe (trombosi venosa) e di

coaguli ematici nei polmoni (embolia polmonare). Questi effetti indesiderati sono stati raramente ricondotti all'impiego di Mononine.

- Molto raramente Lei potrà sviluppare un inibitore del fattore IX (anticorpo neutralizzante) che può portare ad una diminuzione dell'efficacia del fattore IX infuso. In questo caso si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti:

La frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse attese nei bambini sono le stesse di quelle degli adulti.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se compaiono effetti indesiderati, informi il medico, o il farmacista, anche in caso di effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Segnalando gli effetti indesiderati, Lei contribuirà a fornire ulteriori informazioni in merito alla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE MONONINE

Tenere questo medicinale fuori della vista e della portata dei bambini.

Non utilizzare Mononine dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione.

- Non congelare.
- Conservare il flaconcino nella scatola di cartone esterna per proteggerlo dalla luce.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Nel periodo di conservazione il prodotto (se mantenuto nella confezione originale) può essere conservato a temperatura ambiente (fino a non oltre +25 °C) per un periodo massimo di 1 mese senza rimetterlo nuovamente in frigorifero durante questo periodo. La data iniziale e finale del periodo di conservazione a temperatura ambiente - 1 mese - devono essere annotate sulla scatola. Alla fine di questo periodo il prodotto deve essere utilizzato (infuso) o smaltito in sicurezza.
- Il prodotto, dopo la sua ricostituzione, deve essere usato immediatamente.

- Se la soluzione ricostituita di Mononine viene diluita (fino a 1:10), la soluzione deve essere somministrata immediatamente, comunque la sua stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore.
- Il suo medico le darà tutte le informazioni necessarie per lo smaltimento, in sicurezza, del prodotto non utilizzato e del materiale di scarto.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Mononine

Mononine contiene 1000 UI di fattore IX umano della coagulazione per flaconcino.

Il prodotto dopo ricostituzione con 10 ml di solvente contiene circa 100 UI/ml di fattore IX umano della coagulazione.

Gli altri eccipienti sono:

Istidina, mannitolo, sodio cloruro, acido cloridrico o sodio idrossido (in piccole quantità per aggiustamento del pH). *Solvente*: Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Mononine e contenuto della confezione

Mononine si presenta come una polvere bianca e la sua confezione comprende anche acqua per preparazioni iniettabili come solvente.

La soluzione ricostituita deve presentarsi da limpida a debolmente opalescente, nel senso che – tenuta in controluce – può presentare un certo scintillio, ma non deve mai contenere corpuscoli o particelle estranee.

Presentazione

Scatola da 1000 UI contenente:

1 flaconcino con liofilizzato

1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 sistema di trasferimento con filtro 20/20

Set di somministrazione (scatola interna):

1 siringa monouso da 10 ml

1 set per iniezione in vena

2 tamponi alcoolici

1 cerotto non sterile

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

CSL Behring GmbH,

Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg – Germania

Rappresentante per l'Italia

CSL Behring S.p.A., Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano

Questo prodotto medicinale è autorizzato nei seguenti Paesi membri dell'EEA con i seguenti nomi:

Mononine: _____ **Italia, Svezia, Polonia**

Mononine, Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie 1000 IE _____ **Olanda**

Mononine 1000: _____ **Francia, Germania, Lussemburgo, Portogallo**

Mononine 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje: _____ **Slovenia**

Mononine 1000 I.E., 100 I.E./ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung: _____ **Austria**

Mononine 1000 IU: _____ **Slovacchia**

Mononine 1000 IU, powder and solvent for solution for injection or infusion: _____ **Regno Unito**

Mononine 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable o perfusión: _____ **Spagna**

Mononine 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz _____ **Ungheria**

Data di approvazione di questo Foglio Illustrativo

Maggio 2017

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai professionisti sanitari

Posologia

Il numero di unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (U.I.), correlate all'attuale standard dell'OMS (*WHO*) per i prodotti a base di fattore IX. L'attività di fattore IX nel plasma è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno Standard Internazionale per il fattore IX plasmatico).

Una Unità Internazionale (U.I.) di attività di fattore IX è equivalente alla quantità di fattore IX presente in un ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose richiesta di fattore IX è basato sul dato empirico che 1 U.I. di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico dell'1,0% dell'attività normale. Il dosaggio richiesto è determinato usando la seguente formula:

$$\text{unità richieste} = \text{peso corporeo (Kg)} \times \text{aumento desiderato di fattore IX (\% o U.I./dl)} \times 1,0$$

La quantità da somministrare, il modo come pure la frequenza di somministrazione debbono sempre essere orientati all'efficacia clinica nel singolo caso. Nel caso degli eventi emorragici sotto elencati, l'attività del fattore IX nel periodo corrispondente non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % della norma o U.I./dl). Le tabelle seguenti possono essere utilizzate come guida per il dosaggio in caso di episodi emorragici e interventi chirurgici:

Tabella 1: INIEZIONE ENDOVENOSA SINGOLA		
Gravità dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore IX richiesto (% o U.I./dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/Durata della terapia (giorni)

Emorragia		
Emartrosi precoce, emorragia muscolare o del cavo orale	20-40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno 1 giorno, fino a quando l'episodio emorragico indicato dal dolore è risolto o si è raggiunta la guarigione.
Emartrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, fino a risoluzione del dolore e dell'episodio acuto.
Emorragie con pericolo di vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo.
Chirurgia		
Minore, incluse estrazioni dentarie	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiore	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino ad adeguata guarigione della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore IX dal 30% al 60% (U.I./dl)

Tabella 2: INFUSIONE CONTINUA IN CHIRURGIA

Livello desiderato di fattore IX per emostasi	40-100% (o U.I./dl)
Dose di carico iniziale per raggiungere il livello	Bolo in singola dose di 90 U.I. per kg di peso corporeo (range: 75-100 U.I./kg) o con dosaggio basato sui dati di

desiderato	farmacocinetica
Frequenza di somministrazione	Infusione i.v. continua, in base alla clearance e ai livelli di fattore IX misurati
Durata del trattamento	Fino a 5 giorni, un ulteriore trattamento può essere necessario in relazione al tipo di intervento chirurgico

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti con emofilia B grave, le dosi abituali sono di 20-40 U.I. di fattore IX per kg di peso corporeo ad intervalli di 3-4 giorni. In alcuni casi, specialmente per pazienti giovani, possono essere necessari intervalli più brevi di somministrazione o dosi più elevate.

Nel corso del trattamento, si raccomanda un'adeguata determinazione dei livelli di fattore IX per regolare le dosi da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva tramite il controllo dei parametri della coagulazione (attività del fattore IX plasmatico). Singoli pazienti possono rispondere in modo diverso al fattore IX, raggiungendo differenti livelli di recupero in vivo e mostrando differenti tempi di emivita.

I pazienti devono essere controllati per accertare l'eventuale sviluppo di inibitori del fattore IX.

Pazienti non trattati precedentemente

La sicurezza e l'efficacia di Mononine nei pazienti non trattati precedentemente non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica

Il dosaggio nei bambini è basato sul peso corporeo ed è quindi generalmente basato sugli stessi criteri per gli adulti. La frequenza di somministrazione deve essere sempre orientata all'efficacia clinica nel caso individuale.

Somministrazione

Mononine può essere somministrato mediante iniezione endovenosa singola (vedere le istruzioni al paragrafo 3) oppure mediante infusione continua (vedere le istruzioni riportate qui di seguito).

Infusione continua

Mononine deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, come descritto nel paragrafo "Ricostituzione e somministrazione". Dopo la ricostituzione, Mononine può essere somministrato mediante infusione continua sia senza diluizione, che diluito, impiegando una pompa-siringa o un adatto set per infusioni.

La potenza di Mononine ricostituito non diluito è di 100 U.I./mL circa.

Una soluzione **diluita** si ottiene nel seguente modo:

- Diluire la soluzione ricostituita e filtrata trasferendo la quantità giusta di Mononine nel volume desiderato di soluzione salina normale, adottando tecniche asettiche.
- In diluizione fino a 1:10 (concentrazione pari a 10 U.I. di fattore IX/ml) l'attività di fattore IX rimane stabile per 24 ore.
- In caso di diluizioni molto elevate può verificarsi una riduzione dell'attività del fattore IX. Per mantenere la concentrazione ematica desiderata, si deve monitorare l'attività del fattore IX.

Esempio per la diluizione di 1.000 U.I. di Mononine ricostituito

	10 U.I./ml	20 U.I./ml
Volume di Mononine ricostituito	10,0 ml	10,0 ml
Volume occorrente di soluzione salina normale	90,0 ml	40,0 ml
Diluizione ottenuta	1:10	1:5

- Si raccomanda l'impiego di sacche e cannule in polivinilcloruro (PVC) IV.
- Miscelare accuratamente e controllare che la sacca non perda.
- Si raccomanda di sostituire le sacche ogni 12-24 ore con Mononine diluito fresco.

La velocità raccomandata per l'infusione continua di Mononine per mantenere un livello stabile di fattore IX di circa 80% è di 4 U.I./kg di peso corporeo/ora, ma dipenderà dal profilo farmacocinetico del paziente e dal livello di fattore IX che si vuole raggiungere. Per i pazienti di cui è nota la clearance del fattore IX, la velocità di infusione può essere calcolata individualmente.

Velocità (U.I./kg di peso corporeo/ora) = Clearance (ml/ora/kg di peso corporeo) x aumento desiderato di fattore IX (U.I./ml).

Non sono disponibili studi clinici in merito alla sicurezza e all'efficacia dell'infusione continua nei bambini. Di conseguenza, nei bambini e negli adolescenti, l'infusione continua di Mononine deve essere presa in considerazione solo se, per il calcolo del dosaggio, sono disponibili dati di farmacocinetica pre-operatori (ad es. recupero incrementale e clearance) e se i livelli, perioperativamente, sono stati accuratamente monitorati.

Agenzia Italiana del Farmaco