

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mononine, 500 U.I. Polvere e solvente per soluzione per iniezione / infusione.
Mononine, 1000 U.I. Polvere e solvente per soluzione per iniezione / infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mononine 500 U.I.

Un flacone contiene nominalmente:

500 UI di fattore IX della coagulazione umano (FIX)

Dopo ricostituzione con 5 mL di acqua per iniezioni Mononine contiene circa 100 UI/mL di fattore IX.

La potenza (UI) è determinata utilizzando il test di coagulazione a una fase secondo la Farmacopea Europea.

L'attività specifica media di Mononine non è inferiore a 190 UI/mg di proteina.

Prodotto a partire da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetto conosciuto:

Sodio (cloruro): circa 66 mmol/l (1,5 mg/ml)

Per la lista completa degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

Mononine 1000 U.I.

Un flacone contiene nominalmente:

1000 UI di fattore IX della coagulazione umano (FIX)

Dopo ricostituzione con 10 mL di acqua per iniezioni Mononine contiene circa 100 UI/mL di fattore IX.

La potenza (UI) è determinata utilizzando il test di coagulazione a una fase secondo la Farmacopea Europea.

L'attività specifica media di Mononine non è inferiore a 190 UI/mg di proteina.

Prodotto a partire da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetto conosciuto:

Sodio (cloruro): circa 66 mmol/l (1,5 mg/ml)

Per la lista completa degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per iniezione / infusione.

Polvere bianca e solvente trasparente e incolore per soluzione per iniezione/infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di emorragie in pazienti con emofilia B (carenza congenita di fattore IX)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia

Posologia

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

Il numero di unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), correlate all'attuale standard 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 (UI) 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 UI di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico dell'1% dell'attività normale.

Il dosaggio richiesto è determinato usando la seguente formula:

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

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

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

Tabella 1: INIEZIONE INTRAVENOSA SINGOLA		
Gravità dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore IX richiesto (% o UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Emartrosi precoce, emorragia muscolare o del cavo orale	20-40	<u>Ripetere ogni 24 ore</u> Almeno 1 giorno, sino 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, sino a risoluzione del dolore e dell'episodio acuto
Emorragie con pericolo di vita	60 – 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore sino a scomparsa del pericolo
Chirurgia		
Minore, incluse estrazioni dentarie	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, sino al raggiungimento della guarigione
Maggiore	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore sino ad adeguata guarigione della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore IX da 30% a 60% (UI/dl)

Tabella 2: INFUSIONE CONTINUA IN CHIRURGIA

Livello desiderato di fattore IX per emostasi	40-100% (o UI/dl)
Dose di carico iniziale per raggiungere il livello desiderato	Bolo in singola dose di 90 UI (range 75-100 UI/kg) per kg di peso corporeo 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 UI 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'appropriate determinazione dei livelli di fattore IX per regolare le dosi da somministrare e la frequenza di ripetizione 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 lo sviluppo di inibitori del fattore IX. Vedere anche paragrafo 4.4.

Pazienti non trattati precedentemente

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso

Il prodotto deve essere ricostituito come descritto al paragrafo 6.6. Prima della somministrazione la preparazione deve essere portata a temperatura ambiente o corporea. Mononine deve essere somministrato per via endovenosa a bassa velocità di infusione in modo da consentire l'osservazione di ogni reazione improvvisa del paziente. Se insorge una reazione che può essere correlata alla somministrazione di Mononine la velocità d'infusione deve essere diminuita o l'infusione interrotta, secondo le condizioni cliniche del paziente (vedere anche paragrafo 4.4)

Iniezione intravenosa singola

Effettuare l'iniezione endovenosa utilizzando allo scopo il set inserito nella confezione. Inserire la siringa all'attacco terminale del dispositivo per infusione venosa.

Iniettare lentamente per via intravenosa a velocità confortevole per il paziente (max. 2 mL/min).

Infusione continua

Mononine deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, come descritto al paragrafo 6.6. Dopo la ricostituzione, Mononine può essere somministrato mediante infusione continua usando una pompa-siringa.

La potenza della preparazione ricostituita di Mononine non diluita è di 100 U.I./mL circa.

Per ottenere una soluzione diluita, procedere come qui di seguito indicato:

- Diluire la soluzione ricostituita e filtrata, trasferendo la giusta quantità di Mononine nel volume richiesto di soluzione salina normale, adottando allo scopo tecniche asettiche.
- Fino ad una diluizione di 1:10 (concentrazione di 10 U.I. di Fattore IX/mL), l'attività di Fattore IX rimane stabile per 24 ore.
- In caso di diluizioni più elevate può verificarsi una riduzione dell'attività del Fattore IX. Per mantenere la concentrazione ematica desiderata, deve essere monitorata l'attività del Fattore IX.

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

Potenza desiderata per la diluizione	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

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

Potenza desiderata per la diluizione	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 l'80% è 4 UI/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 (UI/kg di peso corporeo/ora) = Clearance (ml/ora/kg di peso corporeo) x aumento desiderato di fattore IX (UI/mL).

Non sono disponibili studi clinici in merito alla sicurezza e all'efficacia dell'infusione continua nei bambini (vedere paragrafo 4.4). 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.

4.3 Controindicazioni

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

Reazione allergica nota alle proteine murine

Rischio elevato di trombosi o di coagulazione intravascolare disseminata (vedere anche il paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni allergiche da ipersensibilità con Mononine. Il prodotto contiene tracce di proteine murine (gli anticorpi murini monoclonali usati nel processo di purificazione). Benché i livelli di proteine murine siano estremamente bassi (≤ 50 ng proteine murine/100 UI), la loro infusione può teoricamente indurre reazioni di ipersensibilità.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, comprese orticaria, orticaria generalizzata, difficoltà respiratoria, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, devono essere osservate le indicazioni mediche correnti per il trattamento dello shock.

Una dose standard di 2000 UI di Mononine contiene fino a 30,36 mg di sodio.

Si raccomanda di considerare questo dato se si sta seguendo una dieta con apporto controllato di sodio.

Inibitori

Dopo trattamento ripetuto con prodotti a base di fattore IX della coagulazione umano, i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che devono essere quantificati in Unità Bethesda (BU) utilizzando appropriati test biologici.

Ci sono state segnalazioni in letteratura che mostrano una correlazione tra la comparsa di inibitori del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, pazienti con esperienza di reazioni allergiche devono essere valutati per la presenza di inibitori. Si deve notare che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere maggiormente a rischio di anafilassi in seguito ad una successiva esposizione al fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con concentrati di fattore IX, le somministrazioni iniziali di fattore IX devono, in accordo con il parere del medico curante, essere effettuate sotto osservazione medica con la possibilità di fornire un adeguato trattamento medico per le reazioni allergiche.

Tromboembolismo

A causa del possibile rischio di complicanze trombotiche, deve essere avviata una sorveglianza clinica per i sintomi precoci di coagulopatia da consumo e trombosi utilizzando appropriati test biologici quando si somministra questo prodotto a pazienti con malattie del fegato, a pazienti in fase post-operatoria, a neonati o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o di CID. In ognuna di queste situazioni bisogna valutare i vantaggi del trattamento con Mononine rispetto al rischio di queste complicanze.

Eventi cardiovascolari

In pazienti con noti fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze legate all'uso di un catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), va considerato il rischio di complicanze legate al sito di accesso quali infezioni locali, batteriemia e trombosi al sito del catetere.

Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione / rimozione di virus. Ciò nonostante, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Tale concetto si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

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

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti a base di fattore IX derivato da plasma umano, deve essere presa in considerazione in generale un'appropriata vaccinazione (epatite A ed epatite B)

Si raccomanda in modo particolare che, ogni qual volta si somministra Mononine al paziente, si registrino il nome ed il numero di lotto del prodotto, in modo da stabilire un collegamento fra il paziente e il numero del lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

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

Non vi sono dati di sicurezza e di efficacia per l'infusione continua nei bambini, in particolare il potenziale sviluppo di inibitori è sconosciuto (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state riportate interazioni di prodotti a base di fattore IX della coagulazione umano con altri farmaci.

Sono disponibili pochi dati sull'impiego dell'acido ϵ -aminocaproico in seguito ad una iniziale infusione di Mononine per la prevenzione o il trattamento di emorragie del cavo orale a seguito di traumi o di interventi dentali come le estrazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX.

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia B nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento al seno.

Il fattore IX pertanto deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Mononine non ha influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati qui riportati si basano sulle esperienze post-marketing così come sulla letteratura scientifica.

Riassunto del profilo di sicurezza

Raramente sono stati osservati casi di ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore al sito d'iniezione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) e possono in alcuni casi evolvere in gravi anafilassi (incluso lo shock). In alcuni casi queste reazioni sono sfociate in grave anafilassi e si sono verificate in stretta associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4).

Molto raramente sono stati riportati casi di sindrome nefrotica in seguito a tentativo di induzione di immunotolleranza in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazione allergica.

I pazienti affetti da emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore IX. Se insorgono questi inibitori, tale condizione si manifesterà come una insufficiente risposta clinica. In questi casi, si raccomanda di contattare un centro di emofilia specializzato.

Esiste un potenziale rischio di episodi tromboembolici in seguito alla somministrazione di prodotti contenenti fattore IX con un rischio più elevato per preparazioni a bassa purezza. L'utilizzo di prodotti contenenti fattore IX a bassa purezza è stato associato a casi di infarto del miocardio, coagulazione intravasale disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'utilizzo di preparati di fattore IX ad alta purezza è raramente associato a questi effetti collaterali.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

La tabella sottostante applica la classificazione organo sistemica MedDRA.

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10000$); Non nota (non possono venire stimate in base ai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza
Disturbi del Sistema Renale e Urinario	Sindrome Nefrotica	Molto rara

Disturbi Vascolari	Episodi Tromboembolici	Non nota
Disturbi Generali e Alterazioni del Sito di Somministrazione	Febbre	Rara
Disturbi del Sistema Immunitario	Ipersensibilità (reazioni allergiche)	Rara
Disturbi del Sangue e del Sistema Linfatico	Inibizione del FIX	Molto Rara

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In uno studio clinico, 2 di 51 (4%) pazienti non trattati precedentemente (PUPs) hanno sviluppato inibitori e, in uno di questi pazienti, ciò si è associato a una reazione anafilattoide in due occasioni.

Per informazioni sulla sicurezza virale vedere il paragrafo 4.4

Popolazione pediatrica

Ci si aspetta che la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini attese siano uguali a quelle negli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

E' importante segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale. Ciò consente un monitoraggio costante del rapporto beneficio/rischio del farmaco. Si richiede agli operatori sanitari di segnalare ogni sospetta reazione avversa mediante il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio con fattore IX umano della coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico

Antiemorragici: fattore IX della coagulazione del sangue.

Codice ATC: B02B D04

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con peso molecolare di circa 68.000 Dalton. E' un fattore della coagulazione vitamina K-dipendente e viene sintetizzato nel fegato. Il fattore IX viene attivato dal fattore XIa nella via intrinseca della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nella via estrinseca.

Il fattore IX attivato, in combinazione col fattore VIII, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina quindi converte il fibrinogeno in fibrina con formazione di un coagulo.

L'emofilia B è una malattia ereditaria, legata al sesso, della coagulazione del sangue dovuta alla riduzione dei livelli di fattore IX che causa abbondanti emorragie nelle articolazioni, muscoli o organi interni, spontanee o a seguito di traumi accidentali o chirurgici. Mediante la terapia sostitutiva vengono aumentati i livelli plasmatici di fattore IX così da ottenere una correzione temporanea della carenza del fattore e della tendenza al sanguinamento.

Se ricostituita come raccomandato (vedere 6.6), la soluzione risultante è una preparazione chiara, incolore, isotonica, con pH neutro, contenente circa 100 volte l'attività di fattore IX rilevabile in uguale volume di plasma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'infusione in breve tempo di Mononine in 38 pazienti con emofilia B (Studio del recupero) ha mostrato un incremento medio del recupero di 1,71 UI/dl per UI/kg di peso corporeo (intervallo 0,85-4,66). L'emivita media terminale in un sottogruppo di 28 pazienti era di 14,9 ore (intervallo 7,2-22,7).

I dati di farmacocinetica di Mononine sono stati determinati anche in 12 pazienti (chirurgia elettiva) prima del trattamento con infusione continua di Mononine.

Parametri	Studio del recupero (n=38) Media (intervallo)	Chirurgia elettiva (n=12) Media (intervallo)
Recupero incrementale (UI/dl per UI/kg)	1,71 (0,85 - 4,66)	1,21 (0,83 - 1,60)
Emivita terminale (h)	14,9 (7,2 - 22,7) ++	16,4 (8,7 - 36,6)
Emivita iniziale +++ (h)	n.d.	2,46 (0,34 - 6,2)
Area sottesa alla curva + (h x kg/mL)	n.d.	0,254 (0,147- 0,408)
Volume allo stato stazionario (ml/kg)	n.d.	111 (77 - 146)
Clearance (ml/h/kg)	n.d.	4,27 (2,45 - 6,78)
Tempo medio di permanenza (h)	n.d.	27,4 (17,7 - 42,6)

+ Standardizzata su 1 UI/kg di dose

n.d.: non disponibile

++ Basato su un sottogruppo di 28 pazienti

+++ Dati da soli 4 pazienti su 12. I rimanenti 8 pazienti hanno seguito un modello semplice a un compartimento. Solo occasionalmente è stato quindi osservato un processo di distribuzione di Mononine.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con età inferiore ai 12 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore IX della coagulazione del plasma umano è un costituente normale del plasma umano ed agisce come il fattore IX endogeno. La determinazione della tossicità dopo dose singola non è rilevante poiché dosi più elevate possono risultare in sovraccarico.

Le determinazioni della tossicità dopo dose ripetuta negli animali è impraticabile in quanto essi sviluppano anticorpi verso la proteina (umana) eterologa.

Poiché l'esperienza clinica non fornisce indizi di effetti mutageni o oncogeni del fattore IX della coagulazione del plasma umano, gli studi sperimentali non sono considerati significativi, particolarmente in specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina, mannitolo, sodio cloruro, HCl o NaOH (in piccole quantità per aggiustamento del pH)

Solvente fornito:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, solventi e diluenti, ad eccezione di quelli citati al paragrafo 6.1 e della soluzione salina normale.

6.3 Periodo di validità

2 anni

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a ≤ 25 °C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto ricostituito va usato immediatamente. Dopo diluizione (fino a 1:10) della soluzione ricostituita di Mononine, la stabilità è stata dimostrata sino a 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra +2 e +8 °C). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Nel periodo di conservazione il prodotto (se mantenuto nella confezione originale) può essere conservato a temperatura ambiente (fino a +25 °C) per un periodo massimo di 1 mese senza essere posto 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 o smaltito in sicurezza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Mononine 500 UI

Contenitori primari

- 500 UI di liofilizzato in flaconcini (vetro Tipo I) con tappi (gomma butilica o bromobutilica) e 5 mL di solvente in flaconcini (vetro Tipo I) con tappi (gomma clorobutilica)

Presentazione

Scatola da 500 UI contenente:

- 1 flaconcino con liofilizzato
- 1 flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo 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 alcolici monouso
- 1 cerotto non sterile

Mononine 1000 UI

Contenitori primari

- 1000 UI di liofilizzato in flaconcini (vetro Tipo I) con tappi (gomma butilica o bromobutilica) e 10 mL di solvente in flaconcini (vetro Tipo I) con tappi (gomma clorobutilica).

Presentazione

Scatola da 1000 UI contenente:

- 1 flaconcino con liofilizzato
- 1 flaconcino con 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo 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 alcolici monouso
- 1 cerotto non sterile



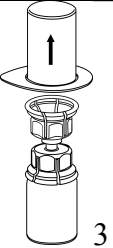
6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

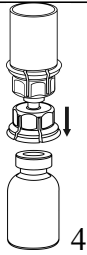
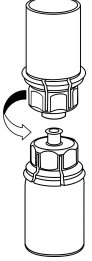

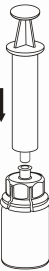
Istruzioni generali

- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.
- Normalmente la soluzione è limpida o leggermente opalescente. Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente per rilevare residui corpuscolari e cambiamento di colore dopo filtrazione/prelievo (vedere punti successivi) e prima della somministrazione. Non usare soluzioni torbide o contenenti residui (depositi/particelle).


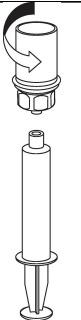
Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi di aver tolto i cappucci flip-off dei flaconi, contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente. Disinfettarne i tappi con una soluzione antisettica e aspettare che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.

 1	1. Aprire la confezione di Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dal blister!
 2	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	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>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>
	<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. Eliminare il flaconcino del 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 flaconcino del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino contenente il prodotto.</p>

Prelievo e somministrazione

	<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. 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 svitando in senso antiorario.</p>

Somministrare immediatamente attraverso iniezione endovenosa o infusione lenta (vedere il paragrafo 4.2)

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg (Germania)
Rappresentante per l'Italia: CSL Behring S.p.A., Viale del Ghisallo, 20 -
20151 Milano

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

Mononine 500 UI/5 ml	A.I.C. n. 028142026
Mononine 1000 UI/10 ml	A.I.C. n. 028142038

9. DATA DI PRIMA COMMERCIALIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima commercializzazione: 1996 / Ultimo rinnovo 21 luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE / APPROVAZIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco