RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FIXNOVE 600 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sostanza attiva: fattore IX della coagulazione umano

Ogni flaconcino di polvere di soluzione per iniezione contiene nominalmente 600 UI di fattore IX della coagulazione umano.

1 ml di soluzione di FIXNOVE contiene approssimativamente 120 UI/ml di fattore IX della coagulazione umano, dopo ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

La concentrazione del FIX (UI) viene determinata utilizzando il test della coagulazione "one-stage" della Farmacopea Europea.

Prodotto a partire da plasma umano di donatori.

L'attività specifica di FIXNOVE è non inferiore a 50 UI di Fattore IX / mg di proteina.

Eccipiente(i) con effetti noti
Sodio (20 mg per flaconcino)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere liofilizzata di colore bianco o giallo chiaro o solido friabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia B (deficienza congenita di fattore IX).

FIXNOVE è indicato per tutti i gruppi di età compresi tra i bambini di età maggiore di 6 anni e gli adulti.
I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di FIXNOVE nei bambini di età inferiore a 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore IX, dalla localizzazione e dal grado dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), relative all'attuale standard dell'OMS per i prodotti a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma viene espressa come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto ad uno standard internazionale per i concentrati di fattore IX nel plasma).

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

Trattamento al bisogno
Il calcolo della dose richiesta di fattore IX si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo fa rialzare l'attività del fattore IX plasmatico dell'1,1% dell'attività normale nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

La dose richiesta viene determinata per mezzo della seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore IX desiderato (%) (UI/dl) x 0,9

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate verso l'efficacia clinica per ogni singolo caso. Raramente è necessario somministrare i prodotti a base di fattore IX più di una volta al giorno.

In caso di insorgenza dei seguenti eventi emorragici, l'attività di fattore IX non dovrà scendere al di sotto di un dato livello di attività plasmatica (in % del normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente.

Come guida per la dose in caso di episodi emorragici e interventi chirurgici può essere utilizzata la seguente tabella:

Grado dell'emorragia/ Tipo di intervento chirurgico	**Livello plasmatico di Fattore IX richiesto (% del normale) (UI/dl)**	**Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)**
Emorragia		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o orali.	20-40	Ripetere l'infusione ogni 24 ore, per almeno un giorno, finché l'episodio emorragico, come indicato dal dolore, non viene risolto o non si ottiene la guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al superamento del rischio.
Interventi chirurgici		
Minori Incluse le estrazioni dentarie	30-60	Ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Interventi chirurgici maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del Fattore IX a valori compresi tra il 30-60%.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Profilassi
Per la profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti affetti da emofilia B grave, solitamente vengono somministrate dosi di 20-40 UI di fattore IX per kg di peso corporeo ogni 3-4 giorni.

In taluni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi maggiori.

Durante il corso del trattamento, si consiglia di eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore IX per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In caso di interventi di chirurgia maggiore in particolare, è indispensabile eseguire un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di test della coagulazione (attività del fattore IX plasmatico). La risposta dei singoli pazienti verso il fattore IX può variare, mostrando livelli differenti del recupero *in vivo* e differente emivita.

Popolazione pediatrica
I dati pediatrici disponibili sono riportati nel paragrafo "**4.8 Effetti indesiderati**" all'interno del nuovo sottoparagrafo "Popolazione speciale" e nel paragrafo "**5.2 Proprietà farmacocinetiche**".

Sulla base dei dati clinici disponibili, può essere fornita una raccomandazione per la posologia per i pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 18 anni. Nella fascia di età compresa tra 6 e 12 anni, i dati clinici disponibili non sono sufficienti per fornire una raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione
Uso endovenoso. Si raccomanda di non superare la velocità di 2 ml per minuto.
Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Reazioni allergiche note all'eparina o anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

Dopo avere controllato queste condizioni attraverso un adeguato trattamento, FIXNOVE deve essere somministrato solo in caso di emorragie a rischio per la vita.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità
Possono verificarsi reazioni da ipersensibilità di tipo allergico con l'uso di FIXNOVE. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore IX.

In caso di insorgenza di sintomi di ipersensibilità, ai pazienti deve essere raccomandato di interrompere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il proprio medico.

I pazienti e/o coloro che li assistono devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, senso di oppressione al petto, dispnea, ipotensione e anafilassi.
In caso di shock, devono essere rispettati gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

Inibitori

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (UB) utilizzando appropriati test biologici.

Se non vengono raggiunti i livelli desiderati di attività di fattore IX nel plasma, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, è necessario eseguire un test per determinare se è presente un inibitore del fattore IX. Nei pazienti con titoli di inibitore elevati la terapia con fattore IX può non risultare efficace e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il trattamento di questi pazienti deve essere seguito da medici specialisti nella cura dell'emofilia, pertanto occorre contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Nella letteratura sono stati riportati casi in cui è stata dimostrata la correlazione fra la comparsa dell'inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Per questo motivo, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere valutata la presenza di un inibitore. Bisogna sottolineare che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere a più alto rischio di anafilassi in seguito a somministrazioni successive di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i prodotti a base di fattore IX, la somministrazione iniziale di fattore IX deve essere effettuata, secondo il parere del medico curante, sotto stretta osservazione medica in una situazione in cui sia possibile intervenire con cure mediche appropriate per le reazioni allergiche.

Tromboembolismo, CID, Fibrinolisi
Dal momento che l'uso di concentrati del complesso di fattore IX è stato storicamente associato allo sviluppo di complicanze tromboemboliche, con un rischio maggiore per i preparati con un basso grado di purezza, l'uso di prodotti a base di fattore IX può risultare potenzialmente dannoso nei pazienti con segni di fibrinolisi e in quelli con coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Considerando il rischio potenziale di complicanze tromboemboliche, è necessario iniziare la sorveglianza clinica per poter rilevare i segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo per mezzo di idonei test biologici in caso di somministrazione del prodotto a pazienti affetti da epatopatie, trombofilia, stati di ipercoagulabilità, angina pectoris, malattia coronarica o infarto miocardico acuto, dopo interventi chirurgici, a neonati prematuri o neonati, o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o di CID. In ognuna di queste situazioni il beneficio apportato dal trattamento con FIXNOVE deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicanze.

Sicurezza virale
- Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per i marker specifici delle infezioni e l'inclusione di efficaci fasi di produzione per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciò nonostante, in caso di somministrazione di medicinali a base di sangue o plasma di origine umana non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per i virus o altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.
- Le misure intraprese sono considerate efficaci verso virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umano (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV).
- Le misure intraprese possono avere una efficacia limitata verso i virus non capsulati quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o con un aumentato ricambio degli eritrociti (es. in caso di anemia emolitica).
- Deve essere presa in considerazione una adeguata vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti sottoposti a trattamento regolare/ripetuto con concentrati di fattore IX derivati dal plasma umano.

Precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene 20 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con FIXNOVE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX. Considerando i rari casi di emofilia B nelle donne, non è disponibile nessuna esperienza circa l'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento al seno. Pertanto, il fattore IX deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento al seno solo se realmente necessario.

Non sono stati stabiliti gli effetti di FIXNOVE sulla fertilità.

Fare riferimento alle avvertenze contenute nella sezione intitolata Sicurezza virale del paragrafo 4.4 per quanto riguarda il rischio di infezione da Parvovirus B19.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
In rari casi, in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX, sono state osservate reazioni da ipersensibilità o allergiche inclusi angioedema, senso di bruciore o puntorio nella sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di oppressione al petto, formicolio, vomito, dispnea.
In alcuni casi queste reazioni sono progredite fino ad una grave anafilassi, e si sono verificate in stretta associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche il paragrafo 4.4).

È stata segnalata sindrome nefrosica a seguito di tentata induzione di immunotolleranza in pazienti con emofilia B e con inibitori verso il fattore IX e con una storia di reazioni allergiche.

In rari casi sono stati osservati episodi febbrili.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore IX (vedere il paragrafo 4.4). In caso di sviluppo di inibitori, la condizione si manifesterà sotto forma di una risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Dopo la somministrazione di prodotti a base di fattore IX vi è un rischio potenziale di episodi tromboembolici, con un rischio maggiore per i preparati con un basso grado di purezza. L'uso di prodotti a base di fattore IX con un basso grado di purezza è stato associato a episodi di infarto del miocardio, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa e embolia polmonare. L'uso di fattore IX di elevata purezza è raramente associato a tali effetti indesiderati.

Per informazioni sulla sicurezza virale, vedere il paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse
La tabella seguente è in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e secondo Termine Preferito).

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati riportati nell'elenco più avanti si basano su dati ottenuti da sei studi clinici condotti con FIXNOVE in 197 soggetti, nonché dalla sorveglianza post-marketing.

Le frequenze sono state valutate in accordo alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10) comune (≥1/100; <1/10), non comune (≥1/1.000; <1/100), rara (≥1/10.000; < 1/1.000) e molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	**Reazione avversa**	**Frequenza**
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Inibitori verso il Fattore IX	Non nota
	Coagulazione intravascolare disseminata	Non nota
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Reazione allergica	Non nota
	Reazioni anafilattiche/reazioni anafilattoidi	Non nota
	Angioedema	Non nota
	Orticaria	Non nota
	In presenza di inibitori: Malattia da siero	Non nota
	Reazione di ipersensibilità	Non nota
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Non nota
	Irrequietezza	Non nota
	Formicolio	Non nota
PATOLOGIE CARDIACHE	Infarto del miocardio	Non nota
	Tachicardia	Non nota
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Non nota
	Episodi tromboembolici (es. embolia polmonare, trombosi venosa; trombosi arteriosa; trombosi dell'arteria cerebrale)	Non nota
	Rossore al volto	Non nota
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Irritazione alla gola	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Tosse (secca)	Non comune
	Respiro affannoso	Non nota
	Dispnea	Non nota
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Nausea	Non nota
	Vomito	Non nota
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Eruzione cutanea	Non comune
	Prurito	Non comune
	Orticaria	Non nota
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	Sindrome nefrosica[1]	Non nota
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Piressia	Non comune
	Brividi	Non nota
	Senso di bruciore e puntorio sul sito di infusione	Non nota
	Sonnolenza	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
	Senso di oppressione al petto	Non nota

[1] a seguito di tentata induzione di immunotolleranza

Inibitori verso il fattore IX
Negli studi clinici con FIXNOVE non è stato identificato alcun inibitore verso il fattore IX. Nessun paziente precedentemente non trattato (PUP) è stato arruolato negli studi clinici con FIXNOVE.

Popolazione speciale
L'uso di FIXNOVE è stato studiato in pazienti pediatrici con emofilia B di età compresa fra 6 e 12 anni e di età superiore ai 12 anni. La sicurezza è stata simile alla sicurezza negli adulti in trattamento con FIXNOVE.

L'uso di FIXNOVE è stato studiato anche in due studi osservazionali, rispettivamente in bambini fino ai 6 anni di età e in pazienti di età compresa tra 0 e 64 anni con emofilia B. La sicurezza nei bambini fino a 6 anni è stata simile a quella nei bambini di età superiore ai 6 anni e negli adulti in trattamento con FIXNOVE.

Possibili effetti indesiderati con i concentrati di fattore IX della coagulazione umano: Parestesia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore IX della coagulazione umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con un peso molecolare di circa 68.000 Dalton. È 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 con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Successivamente la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si forma un coagulo. L'emofilia B è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso dovuto a una riduzione dei livelli di fattore IX e determina sanguinamenti diffusi nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia in conseguenza di traumi incidentali o chirurgici. La terapia sostitutiva fa rialzare i livelli plasmatici di fattore IX, consentendo quindi una temporanea correzione del deficit del fattore e la correzione delle tendenze emorragiche.

Popolazione pediatrica
I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di FIXNOVE nei bambini di età inferiore a 6 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Da uno studio di fase 4 il recupero incrementale medio (IR) del FIX in pazienti precedentemente trattati (PTP) di età pari o superiore a 12 anni (n=27) è risultato essere 1,1 (±0,27), variando in un intervallo compreso tra 0,6 e 1,7 UI/dL per UI/kg. Nello stesso studio, l'IR medio nei PTP di età pari o inferiore a 11 anni (n=4) è risultato essere 0,9 (±0,12), variando in un intervallo compreso tra 0,8 e 1,1.

Da uno studio di farmacocinetica con 26 pazienti sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Parametro	Numero	Valore medio	DS	95% CI
Clearance (ml/h/kg)	26	8,89	2,91	7,72-10,06
Tempo medio residuo (h)	26	23,86	5,09	1,85-25,88

L'emivita biologica è circa 17 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

FIXNOVE è un concentrato di fattore IX altamente purificato contenente solo tracce di fattore II, VII e X. La somministrazione di dosi singole di FIXNOVE ad animali di laboratorio non ha rivelato segni di tossicità o trombogenicità.

Gli studi non clinici con somministrazione di dosi ripetute non sono significativi a causa del carattere eterologo delle proteine umane nei confronti degli animali di laboratorio.

Dato che il fattore IX è una proteina di origine umana che, in condizioni fisiologiche, circola nel plasma, non sono previsti né effetti tossici sulla riproduzione, né effetti mutageni o cancerogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: Sodio cloruro
Sodio citrato biidrato

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

È necessario utilizzare esclusivamente il set di iniezione/infusione contenuto nella confezione in quanto il trattamento può fallire conseguentemente all'adsorbimento del fattore IX della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica in corso d'uso di FIXNOVE ricostituito è stata dimostrata per 3 ore a temperatura fino a 25°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica (ambiente asettico convalidato). Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è il responsabile delle condizioni e della conservazione del prodotto in corso d'uso. Il prodotto ricostituito non deve essere posto nuovamente in frigorifero.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità indicato, FIXNOVE può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di 3 mesi. Annotare questo periodo di conservazione sulla confezione del prodotto. Dopo la fine di questo periodo FIXNOVE non deve essere posto nuovamente in frigorifero, ma deve essere utilizzato immediatamente oppure eliminato.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

FIXNOVE polvere è contenuto in flaconcini monodose di vetro neutro di tipo idrolitico II. Il solvente è contenuto in flaconcini monodose di vetro neutro di tipo idrolitico I. I flaconcini del prodotto sono chiusi con tappi di gomma clorobutilica. I flaconcini del solvente sono chiusi con tappi di gomma bromobutilica.

Contenuto del contenitore:
1 flaconcino di FIXNOVE 600 UI
1 flaconcino da 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili
1 ago da trasferimento
1 ago da aerazione
1 ago filtro
1 ago monouso
1 siringa monouso (5 ml)
1 set da infusione

Confezioni: 1 x 600 UI

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È necessario utilizzare esclusivamente il set da iniezione/infusione contenuto nella confezione.

FIXNOVE deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione. Dopodiché la soluzione deve essere utilizzata prontamente (la preparazione non contiene conservanti). L'infusione deve essere completata entro 3 ore dalla ricostituzione. Vedere paragrafo 6.4. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per rilevare eventuali particelle o colorazione anomala. La soluzione deve apparire limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi.

Prima e dopo l'infusione di FIXNOVE è consigliabile sciacquare l'accesso venoso comune con soluzione fisiologica isotonica.

Ricostituzione del liofilizzato per preparare una soluzione per iniezione:
Usare una tecnica asettica!

1. Portare il flaconcino intatto contenente il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente (max. +37°C).
2. Rimuovere le capsule protettive dai flaconcini della polvere e del solvente (fig. A) e disinfettare i tappi di gomma di entrambi i flaconcini.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3. Rimuovere il cappuccio protettivo da un'estremità dell'ago da trasferimento incluso nella confezione ruotandolo e sfilandolo. Inserire l'ago esposto attraverso il tappo di gomma del flaconcino del solvente (fig. B e C).
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'altra estremità dell'ago di trasferimento avendo cura di non toccare la parte esposta.
5. Capovolgere il flaconcino del solvente su quello della polvere e inserire l'estremità libera dell'ago da trasferimento attraverso il tappo di gomma del flaconcino della polvere (fig. D). Il solvente verrà aspirato nel flaconcino della polvere per effetto del vuoto.
6. Separare i due flaconcini rimuovendo l'ago dal flaconcino della polvere (fig. E). Agitare o ruotare delicatamente il flaconcino della polvere per accelerare il discioglimento.
7. Alla completa ricostituzione della polvere, inserire l'ago di aerazione incluso nella confezione (fig. F) e l'eventuale schiuma presente si dissolverà. Rimuovere l'ago da aerazione.

Iniezione/infusione:

Usare una tecnica asettica!

1. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'ago filtro incluso nella confezione ruotandolo e sfilandolo e collegare l'ago su una siringa sterile monouso. Aspirare la soluzione nella siringa (fig. G).
2. Scollegare l'ago filtro dalla siringa e iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di iniezione 2 ml/min) con il set di infusione a farfalla incluso nella confezione (o con l'ago monouso incluso).

Se somministrata mediante infusione, è necessario utilizzare un set da infusione monouso con un filtro adeguato.

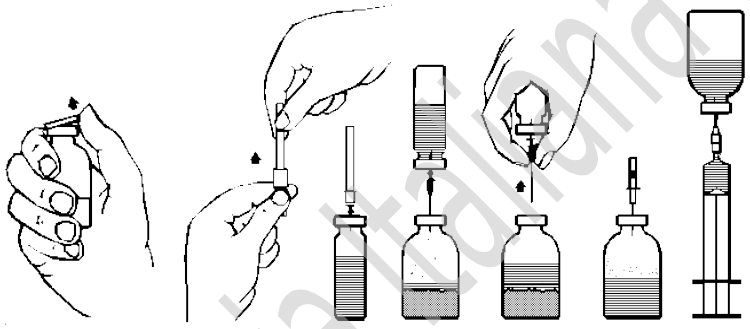

fig. A fig. B fig. C fig. D fig. E fig. F fig. G

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

FIXNOVE "600 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro polvere + 1 flaconcino in vetro da 5 ml solvente A.I.C. n. 038324024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2009
Data del rinnovo più recente: 15 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del Farmaco (https://www.aifa.gov.it/).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FIXNOVE 1200 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sostanza attiva: fattore IX della coagulazione umano

Ogni flaconcino di polvere di soluzione per iniezione contiene nominalmente 1200 UI di fattore IX della coagulazione umano.

1 ml di soluzione di FIXNOVE contiene approssimativamente 120 UI/ml di fattore IX della coagulazione umano, dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

La concentrazione del FIX (UI) viene determinata utilizzando il test della coagulazione one-stage della Farmacopea Europea.

Prodotto a partire da plasma umano di donatori.

L'attività specifica di FIXNOVE è non inferiore a 50 UI di Fattore IX / mg di proteina.

Eccipiente(i) con effetti noti
Sodio (41 mg per flaconcino)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere liofilizzata di colore bianco o giallo chiaro o solido friabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia B (deficienza congenita di fattore IX).

FIXNOVE è indicato per tutti i gruppi di età compresi tra i bambini di età maggiore di 6 anni e gli adulti.
I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di FIXNOVE nei bambini di età inferiore a 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore IX, dalla localizzazione e dal grado dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), relative all'attuale standard dell'OMS per i prodotti a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma viene espressa come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto ad uno standard internazionale per i concentrati di fattore IX nel plasma).

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

Trattamento al bisogno
Il calcolo della dose richiesta di fattore IX si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore IX per kg di peso corporeo fa rialzare l'attività del fattore IX plasmatico dell'1,1% dell'attività normale nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

La dose richiesta viene determinata per mezzo della seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore IX desiderato (%) (UI/dl) x 0,9

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate verso l'efficacia clinica per ogni singolo caso. Raramente è necessario somministrare i prodotti a base di fattore IX più di una volta al giorno.
In caso di insorgenza dei seguenti eventi emorragici, l'attività di fattore IX non dovrà scendere al di sotto di un dato livello di attività plasmatica (in % del normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente.

Come guida per la dose in caso di episodi emorragici e interventi chirurgici può essere utilizzata la seguente tabella:

Grado dell'emorragia/ Tipo di intervento chirurgico	Livello plasmatico di Fattore IX richiesto (% del normale) (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o orali.	20-40	Ripetere l'infusione ogni 24 ore, per almeno un giorno, finché l'episodio emorragico, come indicato dal dolore, non viene risolto o non si ottiene la guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al superamento del rischio.
Interventi chirurgici		
Minori Incluse le estrazioni dentarie	30-60	Ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Interventi chirurgici maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del Fattore IX a valori compresi tra il 30-60%.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Profilassi
Per la profilassi a lungo termine di emorragie in pazienti affetti da emofilia B grave, solitamente vengono somministrate dosi di 20-40 UI di fattore IX per kg di peso corporeo ogni 3-4 giorni.

In taluni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi maggiori.

Durante il corso del trattamento, si consiglia di eseguire una adeguata determinazione dei livelli di fattore IX per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In caso di interventi di chirurgia maggiore in particolare, è indispensabile eseguire un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di test della coagulazione (attività del fattore IX plasmatico). La risposta dei singoli pazienti verso il fattore IX può variare, mostrando livelli differenti del recupero *in vivo* e differente emivita.

Popolazione pediatrica
I dati pediatrici disponibili sono riportati nel paragrafo "**4.8 Effetti indesiderati**" all'interno del nuovo sottoparagrafo "Popolazione speciale" e nel paragrafo "**5.2 Proprietà farmacocinetiche**". Sulla base dei dati clinici disponibili, può essere fornita una raccomandazione per la posologia per i pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 18 anni. Nella fascia di età compresa tra 6 e 12 anni, i dati clinici disponibili non sono sufficienti per fornire una raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione
Uso endovenoso. Si raccomanda di non superare la velocità di 2 ml per minuto.
Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Reazioni allergiche note all'eparina o anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

Dopo avere controllato queste condizioni attraverso un adeguato trattamento, FIXNOVE deve essere somministrato solo in caso di emorragie a rischio per la vita.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità
Possono verificarsi reazioni da ipersensibilità di tipo allergico con l'uso di FIXNOVE. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore IX.

In caso di insorgenza di sintomi di ipersensibilità, ai pazienti deve essere raccomandato di interrompere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il proprio medico.

I pazienti e/o coloro che li assistono devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, senso di oppressione al petto, dispnea, ipotensione e anafilassi.
In caso di shock, devono essere rispettati gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

Inibitori

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (UB) utilizzando appropriati test biologici.

Se non vengono raggiunti i livelli desiderati di attività di fattore IX nel plasma, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, è necessario eseguire un test per determinare se è presente un inibitore del fattore IX. Nei pazienti con titoli di inibitore elevati la terapia con fattore IX può non risultare efficace e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il trattamento di questi pazienti deve essere seguito da medici specialisti nella cura dell'emofilia, pertanto occorre contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Nella letteratura sono stati riportati casi in cui è stata dimostrata la correlazione fra la comparsa dell'inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Per questo motivo, nei pazienti che manifestano reazioni allergiche deve essere valutata la presenza di un inibitore. Bisogna sottolineare che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere a più alto rischio di anafilassi in seguito a somministrazioni successive di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i prodotti a base di fattore IX, la somministrazione iniziale di fattore IX deve essere effettuata, secondo il parere del medico curante, sotto stretta osservazione medica in una situazione in cui sia possibile intervenire con cure mediche appropriate per le reazioni allergiche.

Tromboembolismo, CID, Fibrinolisi
Dal momento che l'uso di concentrati del complesso di fattore IX è stato storicamente associato allo sviluppo di complicanze tromboemboliche, con un rischio maggiore per i preparati con un basso grado di purezza, l'uso di prodotti a base di fattore IX può risultare potenzialmente dannoso nei pazienti con segni di fibrinolisi e in quelli con coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Considerando il rischio potenziale di complicanze tromboemboliche, è necessario iniziare la sorveglianza clinica per poter rilevare i segni precoci di coagulopatia trombotica e da consumo per mezzo di idonei test biologici in caso di somministrazione del prodotto a pazienti affetti da epatopatie, trombofilia, stati di ipercoagulabilità, angina pectoris, malattia coronarica o infarto miocardico acuto, dopo interventi chirurgici, a neonati prematuri o neonati, o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o di CID. In ognuna di queste situazioni il beneficio apportato dal trattamento con FIXNOVE deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicanze.

Sicurezza virale
- Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per i marker specifici delle infezioni e l'inclusione di efficaci fasi di produzione per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciò nonostante, in caso di somministrazione di medicinali a base di sangue o plasma di origine umana non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per i virus o altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.
- Le misure intraprese sono considerate efficaci verso virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umano (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV).
- Le misure intraprese possono avere una efficacia limitata verso i virus non capsulati quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o con un aumentato ricambio degli eritrociti (es. in caso di anemia emolitica).
- Deve essere presa in considerazione una adeguata vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti sottoposti a trattamento regolare/ripetuto con concentrati di fattore IX derivati dal plasma umano.

Precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene 41 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con FIXNOVE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX. Considerando i rari casi di emofilia B nelle donne, non è disponibile nessuna esperienza circa l'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento al seno. Pertanto, il fattore IX deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento al seno solo se realmente necessario.

Non sono stati stabiliti gli effetti di FIXNOVE sulla fertilità.

Fare riferimento alle avvertenze contenute nella sezione intitolata Sicurezza virale del paragrafo 4.4 per quanto riguarda il rischio di infezione da Parvovirus B19.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
In rari casi, in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX, sono state osservate reazioni da ipersensibilità o allergiche inclusi angioedema, senso di bruciore o puntorio nella sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, agitazione, tachicardia, senso di oppressione al petto, formicolio, vomito, dispnea.
In alcuni casi queste reazioni sono progredite fino ad una grave anafilassi, e si sono verificate in stretta associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche il paragrafo 4.4).

È stata segnalata sindrome nefrosica a seguito di tentata induzione di immunotolleranza in pazienti con emofilia B e con inibitori verso il fattore IX e con una storia di reazioni allergiche.

In rari casi sono stati osservati episodi febbrili.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore IX (vedere il paragrafo 4.4). In caso di sviluppo di inibitori, la condizione si manifesterà sotto forma di una risposta clinica insufficiente. In questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia.

Dopo la somministrazione di prodotti a base di fattore IX vi è un rischio potenziale di episodi tromboembolici, con un rischio maggiore per i preparati con un basso grado di purezza. L'uso di prodotti a base di fattore IX con un basso grado di purezza è stato associato a episodi di infarto del miocardio, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa e embolia polmonare. L'uso di fattore IX di elevata purezza è raramente associato a tali effetti indesiderati.

Per informazioni sulla sicurezza virale, vedere il paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La tabella seguente è in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e secondo Termine Preferito).

Gli effetti indesiderati riportati nell'elenco più avanti si basano su dati ottenuti da sei studi clinici condotti con FIXNOVE in 197 soggetti, nonché dalla sorveglianza post-marketing.

Le frequenze sono state valutate in accordo alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10) comune (≥ 1/100; < 1/10), non comune (≥1/1.000; <1/100), rara (≥1/10.000; <1/1.000) e molto rara(<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	**Reazione avversa**	**Frequenza**
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Inibitori verso il Fattore IX	Non nota
	Coagulazione intravascolare disseminata	Non nota
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Reazione allergica	Non nota
	Reazioni anafilattiche/reazioni anafilattoidi	Non nota
	Angioedema	Non nota
	Orticaria	Non nota
	In presenza di inibitori: Malattia da siero	Non nota
	Reazione di ipersensibilità	Non nota
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Non nota
	Irrequietezza	Non nota
	Formicolio	Non nota
PATOLOGIE CARDIACHE	Infarto del miocardio	Non nota
	Tachicardia	Non nota
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Non nota
	Episodi tromboembolici (es. embolia polmonare, trombosi venosa, trombosi arteriosa; trombosi dell'arteria cerebrale)	Non nota
	Rossore al volto	Non nota
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Irritazione alla gola	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Tosse (secca)	Non comune
	Respiro affannoso	Non nota
	Dispnea	Non nota
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Nausea	Non nota
	Vomito	Non nota
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Eruzione cutanea	Non comune
	Prurito	Non comune
	Orticaria	Non nota
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	Sindrome nefrosica[1]	Non nota
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE	Piressia	Non comune
	Brividi	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Senso di bruciore e puntorio sul sito di infusione	Non nota
	Sonnolenza	Non nota
	Senso di oppressione al petto	Non nota

[1] a seguito di tentata induzione di immunotolleranza

Inibitori verso il fattore IX
Negli studi clinici con FIXNOVE non è stato identificato alcun inibitore verso il fattore IX. Nessun paziente precedentemente non trattato (PUP) è stato arruolato negli studi clinici con FIXNOVE.

Popolazione speciale
L'uso di FIXNOVE è stato studiato in pazienti pediatrici con emofilia B di età compresa fra 6 e 12 anni e di età superiore ai 12 anni. La sicurezza è stata simile alla sicurezza negli adulti in trattamento con FIXNOVE.

L'uso di FIXNOVE è stato studiato anche in due studi osservazionali, rispettivamente in bambini fino ai 6 anni di età e in pazienti di età compresa tra 0 e 64 anni con emofilia B. La sicurezza nei bambini fino a 6 anni è stata simile a quella nei bambini sopra i 6 anni e negli adulti in trattamento con FIXNOVE.

Possibili effetti indesiderati con i concentrati di fattore IX della coagulazione umano: Parestesia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore IX della coagulazione umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con un peso molecolare di circa 68.000 Dalton. È 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 con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Successivamente la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si forma un coagulo. L'emofilia B è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso dovuto a una riduzione dei livelli di fattore IX e determina sanguinamenti diffusi nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia in conseguenza di traumi incidentali o chirurgici. La terapia sostitutiva fa rialzare i livelli plasmatici di fattore IX, consentendo quindi una temporanea correzione del deficit del fattore e la correzione delle tendenze emorragiche.

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di FIXNOVE nei bambini di età inferiore a 6 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Da uno studio di fase 4 il recupero incrementale medio (IR) del FIX in pazienti precedentemente trattati (PTP) di età pari o superiore a 12 anni (n=27) è risultato essere 1,1 (±0,27), variando in un intervallo compreso tra 0,6 e 1,7 UI/dL per UI/kg. Nello stesso studio, l'IR medio nei PTP di età pari o inferiore a 11 anni (n=4) è risultato essere 0,9 (±0,12), variando in un intervallo compreso tra 0,8 e 1,1.

Da uno studio di farmacocinetica con 26 pazienti sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Parametro	Numero	Valore medio	DS	95% CI
Clearance (ml/h/kg)	26	8,89	2,91	7,72-10,06
Tempo medio residuo (h)	26	23,86	5,09	1,85-25,88

L'emivita biologica è circa 17 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

FIXNOVE è un concentrato di fattore IX altamente purificato contenente solo tracce di fattore II, VII e X. La somministrazione di dosi singole di FIXNOVE ad animali di laboratorio non ha rivelato segni di tossicità o trombogenicità.

Gli studi non clinici con somministrazione a dosi ripetute non sono significativi a causa del carattere eterologo delle proteine umane nei confronti degli animali di laboratorio.

Dato che il fattore IX è una proteina di origine umana che, in condizioni fisiologiche, circola nel plasma, non sono previsti né effetti tossici sulla riproduzione, né effetti mutagenici o cancerogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: Sodio cloruro
Sodio citrato biidrato

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

È necessario utilizzare esclusivamente il set di iniezione/infusione contenuto nella confezione in quanto il trattamento può fallire conseguentemente all'adsorbimento del fattore IX della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione/infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica in corso d'uso di FIXNOVE ricostituito è stata dimostrata per 3 ore a temperatura fino a 25°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

microbica (ambiente asettico convalidato). Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è il responsabile delle condizioni e della conservazione del prodotto in corso d'uso. Il prodotto ricostituito non deve essere posto nuovamente in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità indicato, FIXNOVE può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di 3 mesi. Annotare questo periodo di conservazione sulla confezione del prodotto. Dopo la fine di questo periodo FIXNOVE non deve essere posto nuovamente in frigorifero, ma deve essere utilizzato immediatamente oppure eliminato.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

FIXNOVE polvere è contenuto in flaconcini monodose di vetro neutro di tipo idrolitico II. Il solvente è contenuto in flaconcini monodose di vetro neutro di tipo idrolitico I. I flaconcini del prodotto sono chiusi con tappi di gomma clorobutilica. I flaconcini del solvente sono chiusi con tappi di gomma bromobutilica.

Contenuto del contenitore:
1 flaconcino di FIXNOVE 1200 UI
1 flaconcino da 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili
1 ago da trasferimento
1 ago da aerazione
1 ago filtro
1 ago monouso
1 siringa monouso (10 ml)
1 set da infusione

Confezioni: 1 x 1200 UI

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È necessario utilizzare esclusivamente il set da iniezione/infusione contenuto nella confezione.

FIXNOVE deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione. Dopodiché la soluzione deve essere utilizzata prontamente (la preparazione non contiene conservanti). L'infusione deve essere completata entro 3 ore dalla ricostituzione. Vedere paragrafo 6.4. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per rilevare eventuali particelle o colorazione anomala. La soluzione deve apparire limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi.

Prima e dopo l'infusione di FIXNOVE è consigliabile sciacquare l'accesso venoso comune con soluzione fisiologica isotonica.

Ricostituzione del liofilizzato per preparare una soluzione per iniezione:
Usare una tecnica asettica!

8. Portare il flaconcino intatto contenente il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) a temperatura ambiente (max. +37°C).

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. Rimuovere le capsule protettive dai flaconcini della polvere e del solvente (fig. A) e disinfettare i tappi di gomma di entrambi i flaconcini.
10. Rimuovere il cappuccio protettivo da un'estremità dell'ago da trasferimento incluso nella confezione ruotandolo e sfilandolo. Inserire l'ago esposto attraverso il tappo di gomma del flaconcino del solvente (fig. B e C).
11. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'altra estremità dell'ago di trasferimento avendo cura di non toccare la parte esposta.
12. Capovolgere il flaconcino del solvente su quello della polvere e inserire l'estremità libera dell'ago da trasferimento attraverso il tappo di gomma del flaconcino della polvere (fig. D). Il solvente verrà aspirato nel flaconcino della polvere per effetto del vuoto.
13. Separare i due flaconcini rimuovendo l'ago dal flaconcino della polvere (fig. E). Agitare o ruotare delicatamente il flaconcino della polvere per accelerare il discioglimento.
14. Alla completa ricostituzione della polvere, inserire l'ago di aerazione incluso nella confezione (fig. F) e l'eventuale schiuma presente si dissolverà. Rimuovere l'ago da aerazione.

Iniezione/infusione:

Usare una tecnica asettica!

3. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'ago filtro incluso nella confezione ruotandolo e sfilandolo e collegare l'ago su una siringa sterile monouso. Aspirare la soluzione nella siringa (fig. G).
4. Scollegare l'ago filtro dalla siringa e iniettare lentamente la soluzione per via endovenosa (velocità massima di iniezione 2 ml/min) con il set di infusione a farfalla incluso nella confezione (o con l'ago monouso incluso).

Se somministrata mediante infusione, è necessario utilizzare un set da infusione monouso con un filtro adeguato.

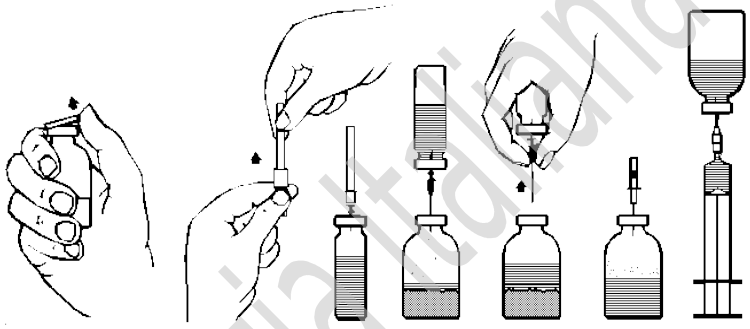

fig. A fig. B fig. C fig. D fig. E fig. F fig. G

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

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

FIXNOVE "1200 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro polvere + 1 flaconcino in vetro da 10 ml solvente A.I.C. n. 038324036

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2009
Data del rinnovo più recente: 15 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia italiana del Farmaco (https://www.aifa.gov.it/).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).