

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AlphaNine 500 UI Polvere e solvente per soluzione per infusione
AlphaNine 1000 UI Polvere e solvente per soluzione per infusione
AlphaNine 1500 UI Polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore IX della coagulazione umano (FIX) altamente purificato in flaconi, a doppia inattivazione virale.

I flaconi sono disponibili con una potenza nominale di 500 UI, 1000 UI e 1500 UI.

Il prodotto, dopo ricostituzione del contenuto di un flaconcino di polvere con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, contiene:

AlphaNine 500 UI: Contiene approssimativamente 50 UI di FIX/ml.
AlphaNine 1000 UI: Contiene approssimativamente 100 UI di FIX/ml.
AlphaNine 1500 UI: Contiene approssimativamente 150 UI di FIX/ml.

Il contenuto in fattore (UI) viene determinato usando il saggio di coagulazione della Farmacopea Europea. L'attività specifica per AlphaNine è ≥ 150 UI/mg proteine.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

AlphaNine contiene piccole quantità di eparina.

Contenuto di sodio

Il contenuto di sodio residuo in AlphaNine, proveniente dal processo di produzione, è da 1,3 a 3,0 millimoli ogni 10 millilitri di soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

AlphaNine si presenta come un flaconcino contenente una polvere igroscopica o un solido friabile di colore bianco o giallo chiaro e una siringa preriempita con acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento di episodi emorragici in soggetti con deficit di Fattore IX da Emofilia B ed in soggetti con deficit acquisito di Fattore IX. AlphaNine è indicato negli adulti e nella popolazione pediatrica dai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere intrapresa sotto la responsabilità di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio della terapia

Durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare accuratamente i livelli di fattore IX, per adattare la dose e la frequenza delle infusioni ripetute. I singoli pazienti possono dare risposte diverse per il fattore IX, mostrando emivite e recuperi diversi. La dose calcolata in base al peso corporeo può necessitare di aggiustamenti nei pazienti sottopeso o sovrappeso. Nel caso di interventi chirurgici maggiori, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia di sostituzione per mezzo di test della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX).

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit coagulatorio, dalla localizzazione ed estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche.

Il numero delle unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che si riferiscono allo standard dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) per i prodotti a base di fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa sia in percentuale (relativa al plasma umano normale) che in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale del fattore IX plasmatico).

Una unità di Fattore IX è equivalente alla quantità di Fattore IX contenuta in un millilitro di plasma umano normale.

Trattamento secondo richiesta

Il calcolo del dosaggio di Fattore IX necessario si basa sulla considerazione empirica che la somministrazione di una 1 IU di Fattore IX per chilogrammo di peso corporeo aumenta l'attività del Fattore nel plasma dello 0.8%. Pertanto la dose si determina usando la formula seguente:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x aumento di Fattore IX desiderato (%) x 1.2

La quantità e la frequenza di somministrazione devono comunque basarsi sulla efficacia clinica nei singoli soggetti.

In presenza dei seguenti casi emorragici, l'attività di fattore IX non deve scendere sotto certi livelli di attività plasmatica (in percentuale di plasma normale o UI/dl) nel corrispondente periodo. La seguente tabella può essere usata come guida al dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia:

Grado di emorragia / Tipo di procedura chirurgica	Livello di Fattore IX richiesto (%) (UI/dl)	Frequenza del dosaggio (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematrosi recente, emorragia intramuscolare o nel cavo orale	20 – 40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno 1 giorno, fino a che l'episodio emorragico evidenziato dal dolore si è risolto, oppure si ha cicatrizzazione.
Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematoma	30 – 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3 - 4 giorni o più fino a che si risolvano il dolore e la disabilità.
Emorragie comportanti pericolo di vita	60 – 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a che il pericolo non è stato superato.

Chirurgia

<i>Minore</i> Inclusa l'estrazione dentale	30 – 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla completa cicatrizzazione.
<i>Maggiore</i>	80 - 100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino ad un'adeguata cicatrizzazione della ferita, poi la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore IX dal 30% al 60% (UI/dl).

In alcune circostanze possono essere necessarie dosi più elevate di quelle calcolate, specialmente nel caso della dose iniziale.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie, in particolare nei soggetti con Emofilia B grave, vanno somministrate dosi da 20 a 40 UI di Fattore IX per chilogrammo di peso ad intervalli di tre - quattro giorni. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Per gli emofilici con anticorpi contro il Fattore IX (inibitori) è necessaria una terapia specifica. Si può ottenere una immunotolleranza con l'uso di concentrati di Fattore IX umano.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AlphaNine nei bambini al di sotto dei 6 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo aver disciolto il preparato, iniettarlo od infonderlo per via venosa a velocità costante, nell'arco di 5 minuti. Iniettare lentamente in vena ad una velocità non superiore a 10 ml/min.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di tipo allergico con AlphaNine. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore IX. Bisogna informare i pazienti che, se insorgono sintomi di ipersensibilità, sospendano immediatamente l'uso del medicinale e contattino il loro medico. I pazienti devono essere informati dei primi segni delle reazioni di ipersensibilizzazione, ovvero: pomfi, orticaria diffusa, costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi.

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

Inibitori

Dopo il trattamento ripetuto di prodotti del fattore IX della coagulazione umana, i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che possono essere quantificati in Unità Bethesda (UB) usando specifici test biologici.

Ci sono segnalazioni in letteratura che mostrano una correlazione tra presenza di inibitori del fattore IX e reazioni allergiche. Perciò, in pazienti che manifestano reazioni allergiche, deve essere presa in considerazione la presenza di un inibitore. Da notare che i pazienti con inibitori di fattore IX possono avere un maggior rischio di anafilassi quando seguono un trattamento con fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i concentrati di fattore IX, la somministrazione iniziale di fattore IX deve avvenire, in accordo con il parere del medico curante, sotto controllo medico e in un ambiente dove può essere intrapreso l'appropriato trattamento per le reazioni allergiche.

Tromboembolismo

A causa del rischio potenziale di complicanze trombotiche, quando si somministra questo prodotto a pazienti con epatopatie, a quelli in periodo post-operatorio, neonati, o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o CID, dovrebbe essere intrapresa, mediante appropriati test biologici, una sorveglianza clinica per individuare i primi segni di coagulopatie trombotiche e da consumo. In ognuna di queste situazioni, il beneficio del trattamento con AlphaNine deve essere valutato in rapporto al rischio di tali complicazioni.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti che presentano fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con fattore IX può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze DAVC-correlate

Se c'è bisogno di un dispositivo per accesso venoso centrale (DAVC), va considerato il rischio di complicanze DAVC-correlate, tra le quali: infezioni locali, batteriemia e la formazione di trombosi nel sito del catetere.

Sicurezza virale

Le misure standard atte a prevenire infezioni conseguenti all'uso di specialità medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori d'infezione e l'adozione di processi produttivi efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere totalmente la possibilità di trasmettere agenti infettivi. Tale principio si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le procedure standard sono considerate efficaci per virus con involucro lipidico, come il Virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il Virus dell'epatite B (HBV) ed il Virus dell'epatite C (HCV). Le misure adottate possono essere di valore limitato verso virus senza involucro lipidico come il virus dell'epatite A ed il parvovirus B19.

Le infezioni da parvovirus B19 possono essere gravi per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio: anemia emolitica).

Si raccomanda la vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti che devono ricevere regolarmente/ripetutamente concentrati di fattore IX derivati dal plasma umano.

Si raccomanda, ogni volta che viene somministrato AlphaNine ad un paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, per mantenere una tracciabilità tra il paziente e il lotto del medicinale.

Avvertenze speciali per gli eccipienti

AlphaNine contiene piccole quantità di eparina. L'eparina può causare reazioni allergiche e una conta piastrinica ridotta che possono influenzare il sistema di coagulazione del sangue. I pazienti con una storia di reazioni allergiche all'eparina dovrebbero evitare l'uso di medicinali contenenti eparina.

Contenuto di sodio

Il contenuto di sodio residuo in AlphaNine, proveniente dal processo di produzione, è da 1,3 a 3,0 millimoli (da 29,9 mg a 69 mg) ogni 10 millilitri di soluzione (volume dopo la ricostituzione della polvere contenuta in una singola confezione di AlphaNine). Ciò equivale a 1,49% e 3,45% dell'apporto massimo giornaliero raccomandato per un adulto. Tuttavia, a seconda del peso corporeo del paziente e della posologia, il paziente potrebbe ricevere più di un flaconcino.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate, a tutt'oggi, forme di interazione del concentrato di fattore IX della coagulazione umano con altri prodotti medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX. Poiché l'emofilia B è rara nelle donne, non ci sono dati sull'uso del fattore IX durante la gravidanza o l'allattamento. Perciò il fattore IX può essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, infiammazione e dolore acuto nel sito d'iniezione, brividi, arrossamento, orticaria diffusa, cefalea, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione al torace, formicolio, vomito, respiro sibilante), che possono in alcuni casi progredire in anafilassi grave (incluso lo shock). In alcuni casi, queste reazioni sono sfociate in gravi anafilassi e si sono verificate in stretta concomitanza allo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere il paragrafo 4.4). La sindrome nefrosica è stata riportata a seguito di tentativi di induzione dell'immunotolleranza in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazioni allergiche.

In rari casi si verifica un aumento della temperatura corporea.

Pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) del fattore IX. Se si presentano tali inibitori, questa condizione si manifesterà come una risposta clinicamente insufficiente. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Esiste il rischio potenziale di episodi trombo-embolici in seguito alla somministrazione di prodotti a base di fattore IX, che è maggiore in caso di preparazioni a bassa purezza. L'uso di prodotti a base di fattore IX a bassa purezza è stato associato a casi di infarto del miocardio, di coagulazione

intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX di elevata purezza come AlphaNine è raramente associato ad effetti indesiderati di questo tipo.

Le reazioni avverse post-marketing più segnalate da quando il prodotto è stato autorizzato sono: piressia, reazione anafilattica, ipersensibilità, inibizione del fattore IX, dolore addominale e dolore al petto.

Per ciò che attiene alla sicurezza virale, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse nei bambini appaiono comparabili a quelle degli adulti.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore IX della coagulazione umana.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il Fattore IX è una glicoproteina a catena singola di circa 68.000 Dalton, vitamina K-dipendente, sintetizzata nel fegato.

Il Fattore IX viene attivato a fattore IXa nella via intrinseca della coagulazione e, in quella estrinseca, dal complesso fattore VII/fattore tissutale.

Il Fattore IX attivato, in combinazione col fattore VIII attivato, attiva a sua volta il fattore X; ciò consente la conversione della protrombina in trombina, la quale converte il fibrinogeno in fibrina, con formazione del coagulo.

L'emofilia B è una malattia della coagulazione del sangue, ereditaria e legata al sesso, causata da una diminuzione dei livelli di fattore IX e risulta in emorragie profuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia in seguito a traumi provocati da incidenti o da interventi chirurgici. La terapia sostitutiva consiste nell'incrementare i livelli di fattore IX nel plasma in modo da consentire una temporanea correzione della deficienza del fattore IX e della tendenza emorragica.

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati sufficienti negli studi clinici sull'uso in bambini di età inferiore a 6 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'infusione di concentrati di Fattore IX umano in soggetti con Emofilia B consente un aumento del 30-60% dell'attività del fattore stesso nel plasma. L'emivita plasmatica del Fattore IX varia tra 16 e 30 ore con una media di 24 ore.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico nei bambini è simile a quello negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il Fattore IX dei concentrati è un costituente normale del plasma e si comporta come il Fattore IX endogeno.

I test di tossicità per dose singola non hanno significato (per sovraccarico ai dosaggi più alti).

I test di tossicità per dosi ripetute negli animali non sono proponibili per le interferenze dovute allo sviluppo di anticorpi nei confronti di proteine eterologhe.

Dal momento che l'esperienza clinica non evidenzia possibilità di azione tumorigena o mutagena, studi sperimentali in specie eterologhe non sono considerati necessari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere:

Destrosio

Eparina

Siringa preriempita con solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Si raccomanda che AlphaNine venga ricostituito solo con il solvente fornito.

Vanno usati solo i set per infusione forniti poiché il trattamento può risultare inefficace a causa dell'adsorbimento del fattore IX sulle superfici interne di certi set.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Tenere al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AlphaNine è un concentrato di fattore IX altamente purificato e liofilizzato che viene fornito in flaconcini singoli contenenti nominalmente 500 UI, 1000 UI o 1500 UI. Il flaconcino è di vetro neutro di Tipo I ed è chiuso con un tappo grigio di gomma butilica, un sigillo di alluminio zigrinato ed una copertura di plastica "Flip-Off".

Ogni flaconcino di AlphaNine contenente polvere liofilizzata viene fornito insieme ad una siringa preriempita di vetro di tipo I contenente 10 ml di acqua p.p.i. (solvente).

Ogni confezione di AlphaNine è accompagnata dai dispositivi necessari per la sua ricostituzione e somministrazione (un adattatore per flaconcino, un microfiltro, 2 tamponi disinfettanti e un set per infusione con ago a farfalla).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Contenuto della confezione: 1 flaconcino di liofilizzato, 1 siringa preriempita con solvente e accessori.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

AlphaNine, dopo ricostituzione con il solvente, deve essere somministrato per infusione endovenosa.

Dopo avere effettuato la ricostituzione con il solvente della siringa fornita, il prodotto va usato immediatamente.

Il prodotto restante non deve mai essere usato in un secondo tempo, né conservato in frigorifero. Non riutilizzare il set di somministrazione.

Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle e lo scolorimento.

La soluzione deve risultare chiara o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che presentino depositi.

Ricostituzione e prelievo devono essere fatti in condizioni asettiche.

Per preparare la soluzione:

1. Scaldare il flaconcino e la siringa, non superando i 30°C.
2. Inserire lo stantuffo nella siringa contenente il solvente.
3. Estrarre il filtro dal suo involucro. Rimuovere il tappo dal connettore della siringa e collegarla al filtro.
4. Estrarre l'adattatore per flaconcino dal suo involucro e collegarlo al filtro sulla siringa.
5. Rimuovere la protezione in plastica dal flaconcino e pulire il tappo col tampone disinfettante fornito.
6. Perforare il tappo del flaconcino con l'ago dell'adattatore.
7. Trasferire tutto il solvente dalla siringa al flaconcino.
8. Ruotare il flaconcino senza agitare, fino a che tutto il prodotto non si è disciolto. Trattandosi di una soluzione per uso parenterale, non usare il prodotto se non si è disciolto completamente o se sono visibili delle particelle.
9. Separare velocemente la siringa col filtro dal flaconcino con l'adattatore, in modo da perdere il vuoto. Procedere immediatamente ai punti 10 e 11.
10. Col flaconcino in alto, aspirare la soluzione all'interno della siringa.

11. Preparare il sito d'iniezione, sconnettere la siringa e iniettare il prodotto usando il set con ago a farfalla fornito. Iniettare lentamente in vena ad una velocità non superiore a 10 ml/minuto.

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

È importante utilizzare il set di infusione fornito con il medicinale. Nel caso in cui vengano utilizzati altri sistemi medicali di infusione, deve essere verificata la compatibilità di tali sistemi con la siringa preriempita. Gli adattatori devono essere utilizzati in caso di necessità per garantire la corretta somministrazione del prodotto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRIFOLS ITALIA S.p.A.
Viale Enrico Forlanini, 23
20134 Milano - ITALIA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AlphaNine 500 UI/10 ml, Flaconcino di polvere + siringa preriempita di solvente 10 ml + accessori
AIC N° 029250065

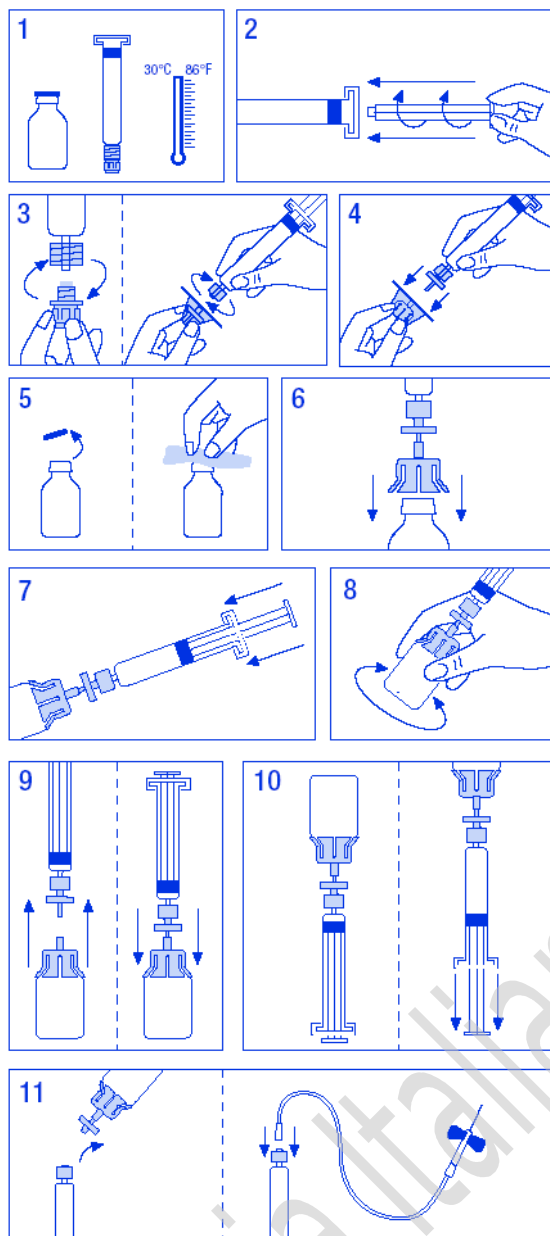
AlphaNine 1000 UI/10 ml, Flaconcino di polvere + siringa preriempita di solvente 10 ml + accessori
AIC N° 029250077

AlphaNine 1500 UI/10 ml, Flaconcino di polvere + siringa preriempita di solvente 10 ml + accessori
AIC N° 029250089

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Agenzia Italiana del Farmaco