

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIXUBIS 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
RIXUBIS 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
RIXUBIS 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
RIXUBIS 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
RIXUBIS 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RIXUBIS 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene nominalmente 250 UI di nonacog gamma, fattore IX della coagulazione umano ricombinante (rDNA), corrispondente a una concentrazione di 50 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

RIXUBIS 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene nominalmente 500 UI di nonacog gamma, fattore IX della coagulazione umano ricombinante (rDNA), corrispondente a una concentrazione di 100 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

RIXUBIS 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di nonacog gamma, fattore IX della coagulazione umano ricombinante (rDNA), corrispondente a una concentrazione di 200 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

RIXUBIS 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di nonacog gamma, fattore IX della coagulazione umano ricombinante (rDNA), corrispondente a una concentrazione di 400 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

RIXUBIS 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di nonacog gamma, fattore IX della coagulazione umano ricombinante (rDNA), corrispondente a una concentrazione di 600 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando un test di coagulazione a uno step, come previsto dalla farmacopea europea. L'attività specifica di RIXUBIS è circa 200-390 UI/mg di proteine.

Nonacog gamma (fattore IX della coagulazione ricombinante) è una glicoproteina purificata a catena singola che contiene 415 amminoacidi. Viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO).

Eccipienti con effetti noti:

Un flaconcino contiene 19 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è da bianca a biancastra. Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX).

RIXUBIS è indicato in pazienti di tutte le fasce di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, si consiglia di effettuare un'appropriata determinazione dei livelli di fattore IX per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. La risposta di ciascun paziente al fattore IX è variabile, potendo presentare emivite e livelli di recupero diversi. La dose definita in base al peso corporeo potrebbe necessitare di aggiustamenti in pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile condurre un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso analisi della coagulazione (attività del fattore IX del plasma).

Per assicurare che sia stato raggiunto il livello desiderato di attività plasmatica del fattore IX, è consigliato un attento monitoraggio utilizzando un test di attività del fattore IX appropriato; se necessario, opportuni aggiustamenti della dose e della frequenza delle infusioni devono essere effettuati. Quando si utilizza un test di coagulazione a uno step *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore IX nei campioni di sangue del paziente, i risultati di tale attività possono essere influenzati in modo significativo sia dal tipo di reagente per aPTT sia dagli standard di riferimento utilizzati nel test stesso. Ciò risulta essere di particolare importanza quando si cambia laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

Posologia

Dose e durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore IX, dalla sede e dall'entità del sanguinamento, dalle condizioni cliniche del paziente, dall'età e dai parametri farmacocinetici di fattore IX, quali il recupero incrementale e l'emivita.

Il numero di unità di fattore IX somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite allo standard attuale dell'OMS per i prodotti contenenti fattore IX. L'attività plasmatica del fattore IX è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore IX plasmatico).

Una Unità Internazionale di attività del fattore IX è equivalente alla quantità di fattore IX contenuta in un ml di plasma umano normale.

Popolazione adulta

Trattamento al bisogno:

Il calcolo della dose necessaria di fattore IX si basa sulla considerazione empirica che prevede che 1 Unità Internazionale di fattore IX per kg di peso corporeo aumenti l'attività plasmatica di fattore IX di 0,9 UI/dl (intervallo da 0,5 a 1,4 UI/dl) o 0,9% dell'attività normale in pazienti di età pari e superiore ai 12 anni (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

La dose necessaria è determinata per mezzo della seguente formula:

$$\begin{array}{l} \text{Unità} \\ \text{necessarie} \end{array} = \text{peso corporeo (kg)} \times \begin{array}{l} \text{aumento desiderato} \\ \text{del fattore IX} \\ \text{(\% o (UI/dl))} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reciproco del} \\ \text{recupero osservato (dl/kg)} \end{array}$$

Per un recupero incrementale di 0,9 UI/dl per UI/kg, la dose viene calcolata come segue:

$$\text{Unit\`a necessarie} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato del fattore IX (\% o (UI/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

La quantit\`a da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre stabilite in base all'efficacia clinica del singolo caso.

Nell'eventualit\`a dei seguenti eventi emorragici, l'attivit\`a del fattore IX non deve scendere al di sotto del livello di attivit\`a plasmatica determinato (in % del valore normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La seguente tabella pu\`o essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e in chirurgia:

Grado di emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore IX necessario (%) o (UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)
<u>Emorragia</u> Ematrosi precoce, sanguinamento muscolare o del cavo orale	20 – 40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento indicato dal dolore o al raggiungimento della guarigione.
Ematrosi pi\`u estesa, sanguinamento muscolare o ematoma	30 – 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3 – 4 giorni o pi\`u fino alla risoluzione del dolore e della disabilit\`a acuta.
Emorragie potenzialmente letali.	60 – 100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino alla risoluzione della minaccia.
<u>Intervento chirurgico</u> Intervento chirurgico minore, compresa estrazione dentaria	30 – 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
<u>Intervento chirurgico maggiore</u>	80 – 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi proseguire la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attivit\`a del fattore IX del 30% - 60% (UI/dl).

Un attento monitoraggio della terapia sostitutiva \`e particolarmente importante nei casi di intervento chirurgico maggiore o di emorragie potenzialmente letali.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia B grave, le dosi abituali sono di 40 - 60 UI di fattore IX per chilogrammo di peso corporeo a intervalli di 3 - 4 giorni per pazienti di et\`a pari e superiore ai 12 anni. In alcuni casi, a seconda della farmacocinetica, dell'et\`a, del fenotipo di sanguinamento e del livello di attivit\`a fisica del singolo paziente, potrebbero essere necessari intervalli di somministrazione pi\`u brevi o dosi pi\`u elevate.

Infusione continua

Non somministrare RIXUBIS mediante infusione continua.

Popolazione pediatrica

Pazienti dai 12 ai 17 anni di et\`a:

La posologia \`e la stessa per gli adulti e per la popolazione pediatrica dai 12 ai 17 anni di et\`a.

Pazienti di età inferiore ai 12 anni:

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore IX si basa sulla considerazione empirica che prevede che 1 Unità Internazionale di fattore IX per kg di peso corporeo aumenti l'attività plasmatica del fattore IX di 0,7 UI/dl (intervallo da 0,31 a 1,0 UI/dl) o 0,7% dell'attività normale in pazienti di età inferiore ai 12 anni (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

La dose necessaria è determinata per mezzo della seguente formula:

Pazienti di età inferiore ai 12 anni

$$\begin{array}{l} \text{Unità} \\ \text{necessarie} \end{array} = \text{peso corporeo (kg)} \times \begin{array}{l} \text{aumento desiderato} \\ \text{del fattore IX} \\ \text{(\%)} \text{ o (UI/dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reciproco del} \\ \text{recupero osservato (dl/kg)} \end{array}$$

Per un recupero incrementale di 0,7 UI/dl per UI/kg, la dose viene calcolata come segue:

$$\begin{array}{l} \text{Unità} \\ \text{necessarie} \end{array} = \text{peso corporeo (kg)} \times \begin{array}{l} \text{aumento desiderato} \\ \text{del fattore IX} \\ \text{(\%)} \text{ o (UI/dl)} \end{array} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Come riferimento per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e in chirurgia può essere utilizzata la stessa tabella degli adulti (vedere sopra).

Profilassi

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni è compresa tra 40 e 80 UI/kg a intervalli di 3 - 4 giorni. In alcuni casi, a seconda della farmacocinetica, dell'età, del fenotipo di sanguinamento e del livello di attività fisica del singolo paziente, potrebbero essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

In caso di auto-somministrazione o di somministrazione da parte di una persona che presta le cure è necessario un opportuno addestramento.

RIXUBIS deve essere somministrato a una velocità che assicuri il comfort del paziente, senza superare i 10 ml/min.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH di 6,8 - 7,2. L'osmolalità è maggiore di 240 m osmol/kg.

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

Con questo prodotto devono essere utilizzate esclusivamente siringhe luer-lock di plastica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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

Con RIXUBIS sono state segnalate reazioni da ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti e le persone che prestano loro le cure devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati dei segni precoci delle reazioni da ipersensibilità, compresi orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

Il rischio è massimo durante le prime fasi dell'esposizione iniziale ai concentrati di fattore IX in pazienti non trattati in precedenza (PUP, previously untreated patients), in particolare in pazienti con mutazioni di gene ad alto rischio. In letteratura sono stati segnalati casi che mostrano un'associazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e le reazioni allergiche, in particolare nei pazienti portatori di una mutazione di gene ad alto rischio. Pertanto, i pazienti che manifestano reazioni allergiche devono essere valutati per la presenza di inibitore.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

Inibitori

Dopo il trattamento ripetuto con prodotti contenenti fattore IX della coagulazione umano (rDNA), i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che devono essere quantificati in unità Bethesda (UB) utilizzando un'analisi biologica appropriata.

In letteratura sono stati segnalati casi che mostrano una correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e le reazioni allergiche. Pertanto, i pazienti che manifestano reazioni allergiche devono essere valutati per la presenza di inibitore. Va notato che i pazienti con inibitori di fattore IX possono essere a maggior rischio di anafilassi in caso di successiva somministrazione di fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i concentrati di fattore IX, le somministrazioni iniziali di fattore IX devono, in base al giudizio del medico curante, essere eseguite sotto osservazione medica durante la quale deve essere disponibile un'assistenza medica appropriata per le reazioni allergiche.

Sindrome nefrosica

È stata segnalata sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX.

Tromboembolia

A causa del rischio potenziale di complicazioni trombotiche, deve essere approntata una sorveglianza clinica dei segni iniziali di coagulopatia trombotica e da consumo, con analisi biologiche appropriate quando si somministra questo prodotto a pazienti affetti da epatopatia, a pazienti post-operatori, a neonati o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o CID. In ciascuna di queste situazioni, il beneficio del trattamento con RIXUBIS deve essere soppesato con il rischio di queste complicazioni.

Eventi cardiovascolari

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

Complicazioni correlate a catetere

Se è necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve tenere conto del rischio di complicazioni correlate a CVAD, comprese infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Considerazioni legate agli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio". In base al peso corporeo e alla posologia di RIXUBIS, il paziente può ricevere più di un flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a tenore di sodio controllato.

Anziani

Gli studi clinici condotti con RIXUBIS non hanno incluso soggetti di età pari e superiore ai 65 anni. Non è noto se rispondano in modo diverso rispetto agli adulti più giovani. Come per tutti i pazienti, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere determinata su base individuale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano alla popolazione sia adulta sia pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti contenenti fattore IX della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso del fattore IX in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il fattore IX.

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

Allattamento

Non è noto se il fattore IX/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Fertilità

Non esistono informazioni sugli effetti del fattore IX sulla fertilità.

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

RIXUBIS non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate reazioni da ipersensibilità o allergiche (tra cui angioedema, brividi, bruciore e irritazione in sede di infusione, cefalea, costrizione toracica, formicolio, ipotensione, irrequietezza, letargia, nausea, orticaria, orticaria generalizzata, sibilo, tachicardia, vampate, vomito) che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (compreso shock). In alcuni casi, queste reazioni sono evolute in grave anafilassi e si sono verificate in stretta correlazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4).

È stata segnalata sindrome nefrosica dopo il tentativo di induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazioni allergiche.

Molto raramente è stato osservato sviluppo di anticorpi alle proteine di criceto con reazioni da ipersensibilità correlate.

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

Esiste il rischio potenziale di episodi trombotici a seguito della somministrazione di prodotti contenenti fattore IX, con un rischio maggiore per i preparati a bassa purezza. L'uso di prodotti contenenti fattore IX a bassa purezza è stato associato a casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX ad alta purezza è raramente associato a tali reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

Gli studi clinici condotti con RIXUBIS hanno incluso 99 soggetti con almeno un'esposizione a RIXUBIS; sono state segnalate complessivamente 5 reazioni avverse. La seguente tabella fa riferimento alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (livello di classificazione per sistemi e organi e di termine preferito).

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse da farmaco, da sperimentazioni cliniche e segnalazioni spontanee		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza per paziente
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^{a)}	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti	Comune

a) Reazione avversa da farmaco spiegata nella sezione seguente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico si sono manifestate con dispnea, prurito, orticaria generalizzata ed eruzione cutanea.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelli negli adulti. Tuttavia, non sono disponibili dati sui pazienti non trattati in precedenza perché negli studi clinici sono stati arruolati solo pazienti trattati in precedenza; pertanto non sono stati condotti studi sullo sviluppo di inibitori in questa popolazione a rischio.

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

Gli effetti di dosi di RIXUBIS superiori a quelle raccomandate non sono stati stabiliti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

RIXUBIS contiene fattore IX della coagulazione ricombinante (nonacog gamma). Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con una massa molecolare di circa 68.000 Dalton. È un fattore della

coagulazione dipendente dalla vitamina K ed è sintetizzato nel fegato. Il fattore IX viene attivato dal fattore XIa nella via di coagulazione intrinseca e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nella via estrinseca. Il fattore IX attivato, in associazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina converte poi il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo.

Effetti farmacodinamici

L'emofilia B è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso, dovuto alla riduzione dei livelli di fattore IX e causa abbondanti sanguinamenti nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, in modo spontaneo oppure a seguito di un trauma accidentale o chirurgico. I livelli plasmatici di fattore IX vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così una correzione temporanea del deficit del fattore e la correzione delle predisposizioni al sanguinamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Profilassi e controllo del sanguinamento in pazienti trattati in precedenza di età pari e superiore ai 12 anni

L'efficacia di RIXUBIS è stata valutata nella parte in aperto, non controllata, di uno studio combinato di fase 1/3, nel corso del quale complessivamente a 73 pazienti di sesso maschile trattati in precedenza (PTP, previously treated patients), di età compresa tra 12 e 59 anni, è stato somministrato RIXUBIS per la profilassi e/o per il trattamento al bisogno di episodi di sanguinamento. Tutti i soggetti soffrivano di emofilia B grave (livello di fattore IX <1%) o moderatamente grave (livello di fattore IX ≤2%). Cinquantanove PTP sono stati trattati con RIXUBIS in contesto profilattico. Cinquantasei di questi PTP a cui è stato somministrato RIXUBIS per almeno 3 mesi sono stati inclusi nella valutazione di efficacia per la profilassi. Ad altri 14 PTP è stato somministrato RIXUBIS solo per il trattamento di episodi di sanguinamento. I soggetti nella coorte con trattamento al bisogno dovevano presentare almeno 12 episodi di sanguinamento documentati che necessitassero di trattamento nel corso dei 12 mesi precedenti all'arruolamento. La durata media del trattamento nella coorte con trattamento al bisogno era di 3,5±1,00 mesi (mediana 3,4, intervallo da 1,2 a 5,1 mesi), il tasso totale medio annualizzato di sanguinamenti (ABR, annualised bleeding rate) era di 33,9±17,37 con una mediana di 27,0, in un intervallo da 12,9 a 73,1.

L'ABR mediano con la profilassi a base di RIXUBIS era di 2,0 per tutti i sanguinamenti, di 0,0 per i sanguinamenti spontanei e di 0,0 per i sanguinamenti articolari. Ventiquattro soggetti (42,9%) non hanno manifestato sanguinamenti.

Complessivamente 249 episodi di sanguinamento sono stati trattati con RIXUBIS, 197 dei quali erano sanguinamenti articolari e 52 sanguinamenti non articolari (di tessuto molle, di muscolo, di cavità del corpo, intracranico e altro). Su un totale di 249 episodi di sanguinamento, 163 erano di gravità moderata, 71 erano minori e 15 erano maggiori. Il trattamento è stato personalizzato in base alla gravità, alla causa e alla sede del sanguinamento. La maggior parte dei 249 episodi di sanguinamento (211; 84,7%) è stata trattata con 1-2 infusioni. L'efficacia emostatica alla risoluzione del sanguinamento è stata valutata eccellente o buona nel 96% di tutti gli episodi di sanguinamento trattati.

Profilassi e controllo del sanguinamento in PTP di età inferiore ai 12 anni:

L'efficacia di RIXUBIS è stata valutata in uno studio combinato di fase 2/3, nel corso del quale complessivamente 23 PTP di sesso maschile, di età compresa tra 1,8 e 11,8 anni (età mediana 7,10 anni) con 11 pazienti di età < 6 anni, sono stati trattati con RIXUBIS per la profilassi e il controllo di episodi di sanguinamento. Tutti i soggetti soffrivano di emofilia B grave (livello di fattore IX <1%) o moderatamente grave (livello di fattore IX ≤2%). Tutti i 23 soggetti sono stati sottoposti a trattamento profilattico con RIXUBIS per almeno 3 mesi e sono stati inclusi nella valutazione dell'efficacia per la profilassi.

L'ABR mediano era di 2,0, 0,0 per i sanguinamenti spontanei e 0,0 per i sanguinamenti articolari. Nove soggetti (39,1%) non hanno manifestato sanguinamenti.

Complessivamente 26 episodi di sanguinamento sono stati trattati con RIXUBIS, 23 dei quali erano dovuti a lesione, 2 erano spontanei e 1 era di origine sconosciuta. Diciannove sanguinamenti erano non articolari (di tessuto molle, di muscolo, di cavità del corpo, intracranico e altro) e 7 erano articolari, 1 dei quali era un sanguinamento in un'articolazione target. Quindici dei 26 episodi di sanguinamento erano minori, 9 erano moderati e 2 erano maggiori. Il trattamento è stato personalizzato in base alla gravità, alla causa e alla sede del sanguinamento. La maggior parte dei casi (23; 88,5%) è stata trattata con 1-2 infusioni. L'efficacia emostatica alla risoluzione del sanguinamento è stata valutata eccellente o buona nel 96,2% di tutti gli episodi di sanguinamento trattati.

Gestione peri-operatoria:

La sicurezza e l'efficacia nel contesto peri-operatorio sono state valutate in uno studio di fase 3, prospettico, in aperto, non controllato, multicentrico, condotto in PTP di sesso maschile affetti da emofilia B grave e moderatamente grave trattati con RIXUBIS. L'analisi dell'efficacia per protocollo comprende 37 interventi chirurgici eseguiti in 27 pazienti di età compresa tra 17 e 57 anni, sottoposti a procedura chirurgica maggiore o minore, dentaria o altra procedura chirurgica invasiva. Venti procedure erano maggiori, comprese 13 ortopediche e 3 dentarie. Diciassette procedure, comprese 10 estrazioni dentarie, erano considerate minori. I pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori dovevano essere sottoposti a valutazione farmacocinetica. Tutti i pazienti sono stati trattati in base al loro recupero incrementale individuale più recente. La dose di carico iniziale raccomandata di RIXUBIS doveva garantire che durante l'intervento chirurgico fossero mantenuti livelli di attività del fattore IX dell'80-100% per le procedure maggiori e del 30-60% per le procedure minori. RIXUBIS è stato somministrato mediante infusioni in bolo.

L'emostasi è stata mantenuta per l'intera durata dello studio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con RIXUBIS in pazienti non trattati in precedenza per il trattamento e la profilassi del sanguinamento nell'emofilia B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Pazienti trattati in precedenza di età pari e superiore ai 12 anni:

Nell'ambito dello studio cardine combinato di fase 1/3, è stato condotto uno studio farmacocinetico randomizzato, in cieco, controllato, di crossover con RIXUBIS e un prodotto di confronto in soggetti di sesso maschile senza sanguinamento (≥ 15 anni di età). I soggetti sono stati trattati con uno dei prodotti mediante una singola infusione endovenosa. La dose media (\pm DS) e mediana di RIXUBIS nella serie di analisi per protocollo (per protocol analysis set) ($n=25$) erano rispettivamente di $74,69 \pm 2,37$ e $74,25$ UI/kg, con un intervallo da $71,27$ a $79,38$ UI/kg. I parametri farmacocinetici sono stati calcolati da misurazioni dell'attività del fattore IX effettuate in campioni di sangue prelevati fino a 72 ore dopo ciascuna infusione.

La valutazione farmacocinetica è stata ripetuta per RIXUBIS in uno studio in aperto, non controllato condotto con RIXUBIS in soggetti di sesso maschile che avevano partecipato allo studio farmacocinetico iniziale di crossover ed erano stati sottoposti a profilassi con RIXUBIS per 26 ± 1 settimane (media \pm DS) e avevano accumulato almeno 30 giorni di esposizione a RIXUBIS. La dose di RIXUBIS nello studio farmacocinetico ripetuto era compresa tra $64,48$ e $79,18$ UI/kg ($n=23$).

Nella seguente tabella sono riportati i parametri farmacocinetici per i soggetti valutabili (analisi per protocollo).

Parametro	RIXUBIS Studio iniziale di crossover (N=25)	RIXUBIS Valutazione ripetuta (N=23)
AUC _{0-72 ore} (UI.ora/dl) ^a Media±DS Mediana (intervallo)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Recupero incrementale alla C _{max} (UI/dl:UI/kg) ^b Media±DS Mediana (intervallo)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Emivita (ore) Media±DS Mediana (intervallo)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (UI/dl) Media±DS Mediana (intervallo)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Tempo medio di residenza (ore) Media±DS Mediana (intervallo)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V _{ss} ^c (dl/kg) Media±DS Mediana (intervallo)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.ora)) Media±DS Mediana (intervallo)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

^a Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo per il periodo di tempo di 0-72 ore dopo l'infusione.

^b Calcolato come (C_{max}-fattore IX basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{max} è la misurazione massima del fattore IX dopo l'infusione.

^c Volume di distribuzione allo stato stazionario

Il recupero incrementale 30 minuti dopo l'infusione è stato determinato per tutti i soggetti nello studio combinato di fase 1/3 al giorno di esposizione 1, alle visite della settimana 5, 13 e 26 e alla data del completamento o della conclusione dello studio, se non è coincisa con la visita della settimana 26. I dati dimostrano che il recupero incrementale è costante nel tempo (vedere la seguente tabella).

	Giorno di esposizione 1 (N=73)	Settimana 5 (N=71)	Settimana 13 (N=68)	Settimana 26 (N=55)	Al completament o/ conclusione dello studio^b (N=23)
Recupero incrementale 30 m in dopo l'infusione (UI/dl: UI/kg) ^a Media±DS Mediana (intervallo)	0,79±0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83±0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85±0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89±0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87±0,20 0,89 (0,52-1,32)

^a Calcolato come (C_{30min}-fattore IX basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{30min} è la misurazione del fattore IX 30 minuti dopo l'infusione.

^b Se non coincide con la visita della settimana 26.

Popolazione pediatrica (pazienti trattati in precedenza di età inferiore ai 12 anni)

Nell'ambito dello studio pediatrico combinato di fase 2/3, tutti i 23 soggetti di sesso maschile sono stati sottoposti a una valutazione farmacocinetica iniziale di RIXUBIS in uno stato senza sanguinamento. I soggetti sono stati randomizzati a una di due sequenze di prelievo di campioni di sangue per ridurre il carico dei frequenti prelievi di sangue nei singoli soggetti. La dose media (± DS)

e mediana di RIXUBIS nella serie completa di analisi (full analysis set) (n=23) erano rispettivamente di $75,50 \pm 3,016$ e $75,25$ UI/kg, con un intervallo da 70,0 a 83,6 UI/kg. I parametri farmacocinetici sono stati calcolati da misurazioni dell'attività del fattore IX effettuate in campioni di sangue prelevati fino a 72 ore dopo l'infusione.

Nella seguente tabella sono riportati i parametri farmacocinetici per tutti i soggetti (full analysis set).

Parametro	< 6 anni (N=11)	6 - < 12 anni (N=12)	Tutti (N=23)
AUC _{inf} (UI.ora/dl) ^a Media±DS Mediana (intervallo)	$723,7 \pm 119,00$ 717,2 (488-947)	$886,0 \pm 133,66$ 863,7 (730-1138)	$808,4 \pm 149,14$ 802,9 (488-1138)
Emivita (ore) Media±DS Mediana (intervallo)	$27,67 \pm 2,66$ 27,28 (24,0-32,2)	$23,15 \pm 1,58$ 22,65 (21,8-27,4)	$25,31 \pm 3,13$ 24,48 (21,8-32,2)
Tempo medio di residenza (ore) Media±DS Mediana (intervallo)	$30,62 \pm 3,27$ 30,08 (26,2-36,2)	$25,31 \pm 1,83$ 24,74 (23,7-30,3)	$27,85 \pm 3,73$ 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Media±DS Mediana (intervallo)	$3,22 \pm 0,52$ 3,16 (2,65-4,42)	$2,21 \pm 0,32$ 2,185 (1,70-2,70)	$2,7 \pm 0,67$ 2,69 (1,70-4,42)
Clearance (dl/(kg.ora)) Media±DS Mediana (intervallo)	$0,1058 \pm 0,01650$ 0,1050 (0,081-0,144)	$0,0874 \pm 0,01213$ 0,0863 (0,069-0,108)	$0,0962 \pm 0,01689$ 0,0935 (0,069-0,144)

^a Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo per il periodo di tempo da 0 a infinito.

^b Volume di distribuzione allo stato stazionario

Il recupero incrementale 30 minuti dopo l'infusione è stato determinato per tutti i soggetti nello studio combinato di fase 2/3 alla data della valutazione farmacocinetica iniziale (giorno di esposizione 1), alle visite della settimana 5, 13 e 26 e alla data del completamento o della conclusione dello studio, se non è coincisa con la visita della settimana 26. I dati dimostrano che il recupero incrementale è costante nel tempo in tutte le fasce di età pediatriche. Vedere le seguenti tabelle.

Recupero incrementale per RIXUBIS 30 minuti dopo l'infusione, in entrambe le fasce di età pediatriche:

Recupero incrementale 30 min dopo l'infusione	Farmacocinetica (giorno di esposizione 1) Tutti (N=22)	Settimana 5 Tutti (N=23)	Settimana 13 Tutti (N=21)	Settimana 26 Tutti (N=21)
(UI/dl: UI/kg) ^a Media±DS Mediana (intervallo)	$0,67 \pm 0,16$ 0,69 (0,31 - 1,00)	$0,68 \pm 0,12$ 0,66 (0,48 - 0,92)	$0,71 \pm 0,13$ 0,66 (0,51-1,00)	$0,72 \pm 0,15$ 0,734 (0,51-1,01)

^a Calcolato come (C_{30 min}-fattore IX basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{30min} è la misurazione del fattore IX 30 minuti dopo l'infusione.

Recupero incrementale per RIXUBIS 30 minuti dopo l'infusione, in pazienti pediatriche di età < 6 anni:

Recupero incrementale 30 min dopo l'infusione	Farmacocinetica (giorno di esposizione 1) Tutti (N=10)	Settimana 5 Tutti (N=11)	Settimana 13 Tutti (N=10)	Settimana 26 Tutti (N=10)
(UI/dl: UI/kg) ^a Media±DS Mediana (intervallo)	$0,59 \pm 0,13$ 0,59 (0,31-0,75)	$0,63 \pm 0,10$ 0,6 (0,49-0,80)	$0,68 \pm 0,12$ 0,66 (0,51-0,84)	$0,65 \pm 0,13$ 0,61 (0,51-0,84)

^a Calcolato come (C_{30 min}-fattore IX basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{30min} è la misurazione del fattore IX 30 minuti dopo l'infusione.

Recupero incrementale per RIXUBIS 30 minuti dopo l'infusione, in pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni:

Recupero incrementale 30 min dopo l'infusione	Farmacocinetica (giorno di esposizione 1) Tutti (N=12)	Settimana 5 Tutti (N=12)	Settimana 13 Tutti (N=11)	Settimana 26 Tutti (N=11)
(UI/dl: UI/kg) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Media±DS	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54 – 1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Mediana (intervallo)				

^a Calcolato come (C_{30 min}-fattore IX basale) diviso per la dose in UI/kg, dove C_{30min} è la misurazione del fattore IX 30 minuti dopo l'infusione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

RIXUBIS non era trombogeno a una dose di 750 UI/kg in un modello di stasi venosa nel coniglio (Wessler test).

RIXUBIS non ha causato effetti avversi clinici, respiratori o cardiovascolari a una dose fino a 450 UI/kg nella scimmia cynomolgus.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità, sulla compromissione della fertilità e sullo sviluppo fetale.

RIXUBIS è risultato ben tollerato in studi di tossicità a dose singola e a dose ripetuta condotti nel topo, nel ratto e nella scimmia cynomolgus con dosi fino a 7.500 UI/kg (dose singola) e 750 UI/kg (dose ripetuta).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Mannitolo
Cloruro di sodio
Cloruro di calcio
L-istidina
Polisorbato 80

Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Con questo prodotto devono essere utilizzate esclusivamente siringhe luer-lock di plastica. Può essere somministrato un dosaggio errato a seguito dell'assorbimento di fattore IX della coagulazione umano nelle superfici interne di alcune apparecchiature per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a una temperatura non superiore a 30°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato

immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso. Non refrigerare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso

Una confezione contiene un flaconcino di polvere (vetro di tipo I) con un tappo (gomma butilica) e un sigillo a strappo, un flaconcino contenente 5 ml di solvente (vetro di tipo I) con un tappo (gomma clorobutilica o gomma bromobutilica) e un sigillo a strappo e un dispositivo di ricostituzione senz'ago (BAXJECT II). Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

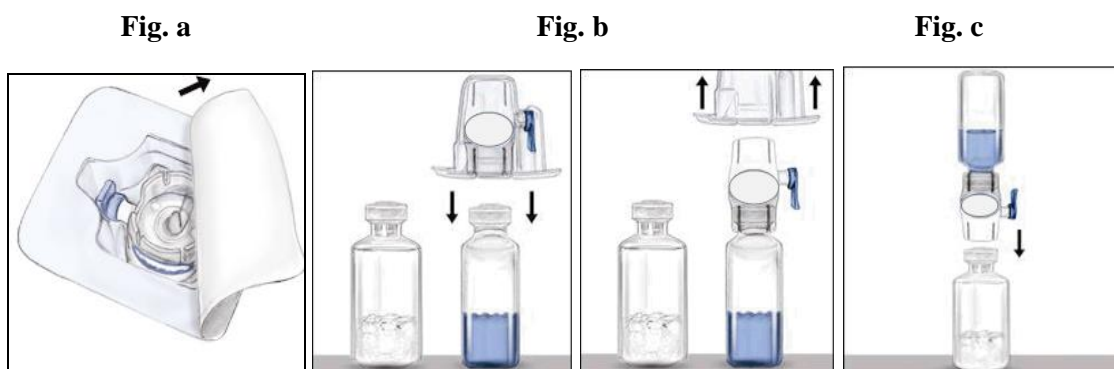
RIXUBIS deve essere somministrato per via endovenosa dopo la ricostituzione della polvere con il solvente in dotazione.

- Per la ricostituzione, utilizzare solo il solvente e il dispositivo di ricostituzione (BAXJECT II) in dotazione nella confezione.
- Per la somministrazione è necessario l'uso di una siringa luer-lock.
- Non utilizzare se il dispositivo BAXJECT II, la sua barriera sterile o la sua confezione sono danneggiati o mostrano segni di deterioramento.

Ricostituzione

Adottare una tecnica asettica

1. Se il prodotto è conservato in frigorifero portare entrambi i flaconcini di polvere e di solvente di RIXUBIS fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-30 °C).
2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
3. Togliere i tappi dai flaconcini di polvere e di solvente.
4. Pulire i tappi con batuffoli imbevuti di alcool. Porre i flaconcini su una superficie piana e pulita.
5. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II togliendo la parte superiore senza toccare la superficie interna (Fig. a). Non estrarre il dispositivo dalla confezione.
6. Capovolgere la confezione e inserire la punta di plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare la confezione e tirarla via da BAXJECT II (Fig. b). Non togliere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
7. Con BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema il modo che il flaconcino del solvente si trovi al di sopra del dispositivo. Inserire la punta di plastica bianca attraverso il tappo di RIXUBIS. Il vuoto aspirerà il solvente nel flaconcino di RIXUBIS (Fig. c).
8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Il prodotto si discioglie rapidamente (entro 2 minuti). Assicurarsi che la polvere di RIXUBIS sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. I medicinali ricostituiti devono essere ispezionati prima della somministrazione, allo scopo di rilevare la presenza di eventuale particolato e cambiamento di colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o con depositi.

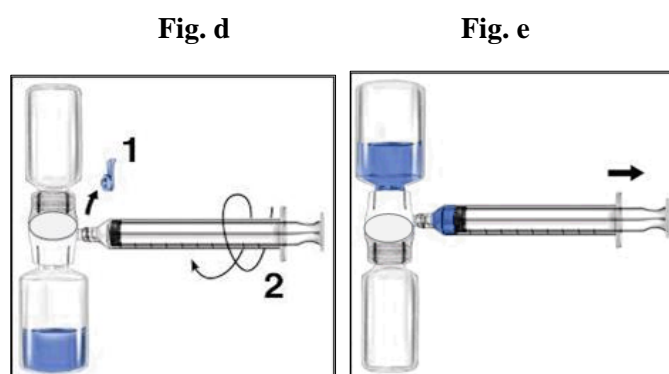


Non refrigerare la preparazione dopo la ricostituzione.
Usare immediatamente.

Somministrazione

Adottare una tecnica asettica

1. Togliere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II. **Non aspirare aria nella siringa.** Collegare la siringa al dispositivo BAXJECT II (Fig. d).
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve trovarsi sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo (Fig. e).
3. Scollegare la siringa.
4. Collegare un ago a farfalla alla siringa. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, a una velocità determinata dal livello di comfort del paziente, senza superare i 10 ml al minuto.



Quando possibile, registrare (ad es. sull'agenda) il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che si utilizza RIXUBIS, allo scopo di tenere traccia dei prodotti e dei lotti di prodotto utilizzati.

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
Austria

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

EU/1/14/970/001
EU/1/14/970/002
EU/1/14/970/003
EU/1/14/970/004
EU/1/14/970/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 dicembre 2014
Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

AIC	Descrizione	Prezzo al pubblico €	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura
043796022/E	RIXUBIS 500 UI	568,95	A – PT/PHT	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo, internista (RRL).
043796034/E	RIXUBIS 1000 UI	1.137,90		
043796046/E	RIXUBIS 2000 UI	2.275,82		
043796059/E	RIXUBIS 3000 UI	3.413,78		