

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 3 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IDELVION 250 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Dopo ricostituzione con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 100 UI/mL di albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Dopo ricostituzione con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 200 UI/mL di albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1 000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 000 UI di proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Dopo ricostituzione con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 400 UI/mL di albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2 000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2 000 UI di proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Dopo ricostituzione con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 400 UI/mL di albutrepenonacog alfa.

IDELVION 3 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3 500 UI di proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP), (albutrepenonacog alfa). Dopo ricostituzione con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 700 UI/mL di albutrepenonacog alfa.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio secondo la Farmacopea Europea. L'attività specifica di IDELVION è pari a circa 54 – 85 UI/mg di proteina.

Albutrepenonacog alfa è una proteina purificata prodotta con la tecnologia da DNA ricombinante, generata dalla fusione genetica di albumina ricombinante con il fattore IX della coagulazione ricombinante. La fusione genetica del cDNA di albumina umana con il cDNA del fattore IX umano della coagulazione consente alla proteina di essere prodotta come una singola proteina ricombinante e garantisce l'omogeneità del prodotto, evitando la coniugazione chimica. La porzione di fattore IX ricombinante è identica alla forma allelica Thr148 del fattore IX di origine plasmatica. Il legante clivabile tra il fattore IX ricombinante e le molecole di albumina deriva dal "peptide di attivazione" endogeno del fattore IX nativo.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni flaconcino ricostituito da 250 UI, 500 UI o 1 000 UI contiene 4,3 mg di sodio.

Ogni flaconcino ricostituito da 2 000 UI o 3 500 UI contiene 8,6 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere da gialla a bianca e solvente trasparente incolore per soluzioni iniettabili.

pH: 6,6 -7,2

Osmolalità:

IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

175 – 215 mOsm/kg

IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 3 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti con emofilia B (carenza congenita di fattore IX).

IDELVION può essere usato per tutti i gruppi d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, è consigliabile un'appropriate determinazione dei livelli di fattore IX per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. Possono esservi differenze tra i singoli pazienti nella risposta al fattore IX, che indicano emivita e recuperi diversi. Il calcolo della dose basato sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso. Soprattutto in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile un monitoraggio accurato della terapia di sostituzione attraverso analisi della coagulazione (attività del fattore IX del plasma).

Quando si utilizza un test di coagulazione "one-stage" *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore IX nei campioni ematici dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore IX plasmatico possono essere influenzati in maniera significativa sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel test. La misura con il test di coagulazione "one-stage" usando un reagente aPTT a base di caolino o un reagente aPTT a base di

Actina FS comporterà probabilmente una sottostima del livello di attività. Ciò è importante in particolar modo quando si cambiano il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

Posologia

Dose e durata della terapia di sostituzione dipendono dalla severità del deficit di fattore IX, dalla sede ed estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI) in riferimento all'attuale standard WHO per i medicinali a base di fattore IX. L'attività plasmatica del fattore IX viene espressa come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (rispetto ad uno standard internazionale per il fattore IX nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di attività del fattore IX è equivalente alla quantità di fattore IX contenuta in 1 mL di plasma umano normale.

Trattamento on-demand (al bisogno)

Il calcolo della dose necessaria di fattore IX è basato sul risultato empirico che 1 UI di fattore IX per kg di peso corporeo aumenta in media l'attività del fattore IX nel plasma di 1,3 UI/dl (1,3% della normale attività) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni e di 1,0 UI/dl (1,0% della normale attività) in pazienti con meno di 12 anni d'età. La dose necessaria viene stabilita usando la seguente formula:

Dose richiesta (UI) = peso corporeo (kg) x aumento desiderato del fattore IX (% del normale oppure UI/dl) x {reciproco del recupero osservato (UI/kg per UI/dl)}

Aumento del fattore IX atteso (UI/dl o % del normale) = Dose (UI) x Recupero (UI/dl per UI/kg)/peso corporeo (kg)

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Pazienti con meno di 12 anni d'età

Per un recupero incrementale di 1 UI/dl per 1 UI/kg, la dose viene calcolata nel modo seguente:
Dose necessaria (UI) = peso corporeo (kg) x aumento desiderato del fattore IX (UI/dl) x 1 dl/kg

Esempio

1. Un livello del 50% del normale è richiesto in un paziente di 20 kg con emofilia B severa. La dose appropriata sarebbe di 20 kg x 50 UI/dl x 1 dl/kg = 1 000 UI.
2. Una dose di 1 000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 25 kg dovrebbe dar luogo a un livello post-iniezione del fattore IX pari a 1 000 UI/25 kg x 1,0 (UI/dl per UI/kg) = 40 UI/dl (40% del normale).

Pazienti di età uguale o superiore a 12 anni

Per un recupero incrementale di 1,3 UI/dl per 1 UI/kg, la dose viene calcolata nel modo seguente:
Dose necessaria (UI) = peso corporeo (kg) x aumento desiderato del fattore IX (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Esempio

3. Un livello del 50% del normale è richiesto in un paziente di 80 kg con emofilia B severa. La dose appropriata sarebbe di 80 kg x 50 UI/dl x 0,77 dl/kg = 3 080 UI.
4. Una dose di 2 000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 80 kg dovrebbe dar luogo a un livello post-iniezione del fattore IX pari a 2 000 UI x 1,3 (UI/dl per UI/kg)/80 kg = 32,5 UI/dl (32,5% del normale).

Qualora si presentasse uno dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore IX non dovrà scendere al di sotto di un dato livello di attività plasmatica (come percentuale della norma o UI/dl) nel periodo

corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida per la posologia in caso di sanguinamento e di intervento chirurgico:

| Grado di emorragia / Tipo di intervento chirurgico | Livello del fattore IX richiesto (%) (UI/dl) | Frequenza delle Dosi (ore) / Durata della Terapia (giorni) |
|---|---|--|
| <u>Emorragie</u> Ematrosi minori o moderate, sanguinamento muscolare (eccetto ileopsoas) o del cavo orale | 30 - 60 | Una singola dose deve essere sufficiente per la maggior parte delle emorragie. Dose di mantenimento dopo 24 – 72 ore in caso di ulteriori segni di sanguinamento. |
| <u>Emorragie massive</u> Emorragie pericolose per la vita, sanguinamento della muscolatura profonda, incluso ileopsoas | 60 - 100 | Ripetere ogni 24 – 72 ore per la prima settimana, poi dose settimanale di mantenimento fino alla cessazione del sanguinamento o fino a guarigione. |
| <u>Chirurgia minore</u> Incluse estrazioni di dente senza complicazioni | 50 – 80 (pre- e postoperatorio) | Una singola dose può essere sufficiente per la maggior parte degli interventi chirurgici minori. Se necessario, può essere somministrata una dose di mantenimento dopo 24 – 72 ore fino alla cessazione del sanguinamento o fino a guarigione. |
| <u>Chirurgia maggiore</u> | 60 - 100 (pre- e postoperatorio) | Ripetere ogni 24 – 72 ore per la prima settimana, poi una dose di mantenimento 1 – 2 volte alla settimana fino alla cessazione del sanguinamento o fino a guarigione. |

Profilassi

In pazienti con emofilia B severa, la dose abituale per la profilassi a lungo termine del sanguinamento, è di 35 – 50 UI/kg una volta la settimana.

Alcuni pazienti che mostrano un controllo ottimale della patologia con un regime di somministrazione di una volta alla settimana, possono passare, con una dose fino a 75 UI/kg, ad intervalli di somministrazione ogni 10 o 14 giorni. Per pazienti di età > ai 18 anni, può essere presa in considerazione un'ulteriore estensione dell'intervallo di somministrazione (vedere paragrafo 5.1).

In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

A seguito di un episodio di sanguinamento durante la profilassi, i pazienti devono attenersi strettamente al loro regime di profilassi, con 2 dosi di IDELVION somministrate ad almeno 24 ore l'una dall'altra o con un intervallo più lungo se ritenuto adatto per il paziente.

Popolazione pediatrica

Per la profilassi a lungo termine, il regime di dose raccomandato è di 35-50 UI/kg una volta alla settimana (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le raccomandazioni posologiche sono le stesse che per gli adulti (vedere sopra).

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Il medicinale ricostituito deve essere iniettato lentamente per via endovenosa ad una velocità tollerabile per il paziente, fino ad un massimo di 5 mL/min.

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

4.3 Controindicazioni

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

Reazioni allergiche note alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in modo chiaro.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con IDELVION. Il medicinale contiene tracce di proteine di criceto. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di questi sintomi, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico. I pazienti devono sapere quali sono i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, come orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione ed anafilassi.

In caso di shock devono essere attuate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

Dopo ripetuti trattamenti con i medicinali contenenti fattore IX umano della coagulazione, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che devono essere quantificati in Unità Bethesda (UB) usando appropriati controlli biologici. La formazione di inibitori del fattore IX è stata riportata durante la terapia sostitutiva con IDELVION nel trattamento dell'emofilia B.

Nella letteratura sono stati descritti casi in cui si è dimostrata la correlazione tra la comparsa di un inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Per questo motivo, i pazienti che manifestano reazioni allergiche devono essere sottoposti ad analisi per la presenza di un inibitore. Bisogna sottolineare che i 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 concentrati di fattore IX, le somministrazioni iniziali di fattore IX devono, in base al giudizio del medico, essere eseguite sotto osservazione medica durante la quale deve essere disponibile un'assistenza medica appropriata per le reazioni allergiche.

Tromboembolia

Dato il potenziale rischio di complicazioni trombotiche, si deve effettuare un controllo clinico dei sintomi precoci di coagulopatia trombotica e da consumo con l'ausilio di test biologici idonei, durante la somministrazione del medicinale a pazienti con disturbi epatici, pazienti in periodo post-operatorio, neonati o pazienti a rischio di fenomeni trombotici o CID (Coagulazione intravasale disseminata). In ciascuna di queste situazioni, si deve valutare attentamente il beneficio del trattamento con IDELVION rispetto al rischio di complicazioni.

Eventi cardiovascolari

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

Complicanze catetere-correlate

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device, CVAD*), deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, come infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Anziani

Gli studi clinici su IDELVION non hanno incluso pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. Non è noto se essi rispondano in modo diverso dai pazienti più giovani.

Induzione della tolleranza immunologica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'uso di IDELVION per l'induzione dell'immunotolleranza.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene fino a 8,6 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali, con il fattore IX. In considerazione della rara incidenza di emofilia B nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza relativa all'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento.

Pertanto, il fattore IX deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

Non ci sono informazioni sugli effetti del fattore IX ricombinante sulla fertilità.

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

IDELVION non influenza la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore pungente in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, vellicchio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e possono talvolta degenerare in anafilassi severa (compreso lo shock). In alcuni casi, queste reazioni sono degenerate in anafilassi severe e si sono verificate in stretta associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica, in seguito a tentativi d'induzione della immunotolleranza in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX e con precedenti di reazioni allergiche.

Molto raramente è stato osservato lo sviluppo di anticorpi contro la proteina di criceto con relative reazioni di ipersensibilità.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore IX. In presenza di questi inibitori, la manifestazione sarà una risposta clinica insufficiente. In questi casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Nello studio clinico che ha valutato pazienti precedentemente non trattati è stato riportato un caso con inibitori ad alto titolo. Lo sviluppo di inibitori nei pazienti precedentemente trattati è stato osservato successivamente all'immissione in commercio con IDELVION.

Esiste il rischio potenziale di episodi tromboembolici in seguito alla somministrazione di medicinali a base di fattore IX, che è maggiore per preparazioni a bassa purezza. L'uso di medicinali contenenti fattore IX a bassa purezza è stato associato a casi di infarto del miocardio, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX ad elevata purezza è raramente associato a reazioni avverse di questo tipo.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante si basa sulla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello di termine preferito). La tabella elenca le reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici e/o sono state individuate nell'utilizzo successivo alla commercializzazione.

Le frequenze sono state valutate secondo la 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 presentate in ordine decrescente di gravità.

| MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi | Reazioni avverse | Frequenza per paziente |
|--|--|-------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Inibizione del FIX/sviluppo di inibitori | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | Comune |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Comune |
| | Capogiro | Comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea | Comune |
| | Eczema | Non comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazione in sede di iniezione | Comune |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nello studio clinico con pazienti precedentemente non trattati, è stato riportato un caso con inibitori ad alto titolo (fare riferimento al paragrafo 5.1). A causa del limitato numero di dati, non viene fornita l'incidenza dell'inibitore.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelli negli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con IDELVION.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Il fattore IX è una singola catena glicoproteica con una massa molecolare di circa 68 000 Dalton. È un fattore della coagulazione vitamina K-dipendente ed è sintetizzato nel fegato. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa attraverso la via intrinseca della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale attraverso la via estrinseca della coagulazione. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, quindi, converte il fibrinogeno in fibrina e si forma un coagulo. L'emofilia B è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legata al sesso, causata da una diminuzione dei livelli del fattore IX che provoca profusi sanguinamenti nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanei, che a seguito di traumi accidentali o da interventi chirurgici. La terapia sostitutiva consiste nell'aumentare i livelli plasmatici del fattore IX, in modo tale da consentire una temporanea correzione del deficit del fattore IX e la correzione della tendenza al sanguinamento.

Si segnala che l'ABR (tasso annualizzato di sanguinamento -*Annual Bleeding Rate*-) non è confrontabile tra diversi concentrati di fattore della coagulazione e tra diversi studi clinici.

L'albutrepenonacog alfa è un fattore IX della coagulazione ricombinante. Il prolungamento dell'emivita dell'albutrepenonacog alfa e l'aumentata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2) si ottengono attraverso la fusione con l'albumina ricombinante. L'albumina è una proteina carrier naturale inerte del plasma, con un'emivita di circa 20 giorni. .

L'albutrepenonacog alfa resta inalterato in circolo fino all'attivazione del fattore IX, allorché l'albumina si scinde liberando fattore IX attivato (FIXa), quando è necessario per la coagulazione.

Informazioni generali sull'efficacia e la sicurezza clinica

Uno studio di fase 1/2 ha valutato l'efficacia del trattamento e la prevenzione degli episodi emorragici di rIX-FP in 17 pazienti (di età compresa tra i 13 e i 46 anni); 13 pazienti del gruppo della profilassi sono stati sottoposti alla profilassi settimanale con IDELVION per circa 11 mesi e 4 pazienti del gruppo del trattamento on-demand (al bisogno) hanno ricevuto IDELVION al verificarsi degli episodi di sanguinamento. Tutti gli 85 episodi di sanguinamento sono stati trattati con successo con 1 o 2 dosi di IDELVION.

L'efficacia di IDELVION è stata valutata in uno studio in aperto di fase 2/3 nella parte non controllata in cui un totale di 63 pazienti maschi precedentemente trattati, di età compresa tra i 12 e i 61 anni, ha ricevuto IDELVION per la profilassi a intervalli di 7, 10 e/o 14 giorni e/o per il trattamento on-demand (al bisogno) degli episodi di sanguinamento. Tutti i pazienti presentavano

emofilia B severa (livello Fattore IX < 1%) o moderatamente severa (livello Fattore IX ≤ 2%). Quaranta pazienti precedentemente trattati hanno ricevuto IDELVION per la profilassi.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di profilassi hanno iniziato con la dose di 35-50 UI/kg una volta alla settimana. Un sottogruppo di pazienti è passato a intervalli di trattamento più ampi (ogni 10 o 14 giorni) con una dose raccomandata di 75 UI/kg, ed aggiustamenti individuali. 21 pazienti precedentemente trattati (PTPs) hanno continuato la profilassi con l'intervallo esteso a 14 giorni per un periodo di trattamento addizionale da 98 a 575 giorni (mediana 386). Tra questi pazienti, 8 (38%) hanno manifestato almeno un sanguinamento durante la profilassi ogni 14 giorni, mentre non hanno manifestato sanguinamenti durante la profilassi una volta alla settimana. Il Tasso Annuo di Sanguinamento Mediano (ABR) per tutti i sanguinamenti è stato 0,0 (intervallo 0-6) nella profilassi con Idelvion ogni 7 giorni e 1,08 (intervallo 0-9,1) nella profilassi ogni 14 giorni.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine, fino a 5 anni, del trattamento di profilassi di routine sono state confermate in uno studio di estensione in aperto. In questo studio, un totale di 59 PTPs di età ≥ a 12 anni (54 adulti e 5 adolescenti) ha ricevuto IDELVION in regime di profilassi e/o on-demand (al bisogno) per il trattamento di episodi emorragici.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di profilassi hanno continuato o iniziato con una dose di 35-50 UI/kg una volta alla settimana. Un sottogruppo di pazienti è passato a intervalli di somministrazione più ampi (ogni 10, 14 o 21 giorni) con una dose raccomandata di 75 UI/kg (10 o 14 giorni) o 100 UI/kg (21 giorni). Al termine dello studio 14 PTPs (24%) risultavano nell'intervallo di profilassi a 7 giorni, e un totale, di 11 (19%), 25 (42%), e 9 (15%) PTPs rispettivamente, negli intervalli di profilassi più ampi di 10, 14 e 21 giorni. Durante lo studio, 2 PTPs (18%) nel regime di 21 giorni sono ritornati a dosaggi più frequenti a causa di un aumento delle complicanze da sanguinamento. Il Tasso Annualizzato di Sanguinamento Mediano (ABR) calcolato per tutti i sanguinamenti sul trattamento in profilassi con IDELVION a 7-, 14-, e 21- giorni è, rispettivamente, stato 1,3 (intervallo 0-8), 0,9 (intervallo 0-13), e 0,3 (intervallo 0-5),.

Le informazioni attualmente disponibili confermano l'estensione degli intervalli di trattamento per alcuni pazienti sebbene potenzialmente associata ad un aumentato rischio di sanguinamento rispetto al regime di una volta alla settimana.

Profilassi e controllo del sanguinamento nei pazienti precedentemente trattati al di sotto dei 12 anni di età

L'efficacia di IDELVION è stata valutata nel corso di uno studio di fase 3, in cui un totale di 27 pazienti maschi precedentemente trattati, con età compresa tra 1 e 10 anni (età mediana 6,0 anni) di cui 12 di età inferiore a 6 anni, ha ricevuto IDELVION per la profilassi e il controllo degli episodi di sanguinamento. Tutti i 27 pazienti hanno ricevuto un trattamento di profilassi settimanale con IDELVION per un periodo di tempo medio di studio di 13,1 mesi (9, 18 mesi).

Dei 106 episodi di sanguinamento, la maggior parte (94; 88,7%) è stata trattata con una singola iniezione e 103 (97,2%) sono stati trattati con 1-2 iniezioni. L'efficacia emostatica nella risoluzione del sanguinamento è stata classificata come eccellente o buona nel 96% di tutti gli episodi di sanguinamento trattati.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine, fino a 5 anni, del trattamento di profilassi di routine sono state confermate in uno studio di estensione in aperto. In questo studio, un totale di 24 PTPs di età < a 12 anni ha ricevuto IDELVION in regime di profilassi e/o on-demand (al bisogno) per il trattamento di episodi di sanguinamento.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di profilassi hanno continuato con la dose di 35-50 UI/kg una volta alla settimana. Un sottogruppo di pazienti è passato a intervalli di somministrazione più ampi (ogni 10 o 14 giorni) con una dose raccomandata di 75 UI/kg. Al termine dello studio 17 PTPs (71%) risultavano nell'intervallo di profilassi a 7 giorni, e un totale di 3 (12%), e di 4 (17%) PTPs, rispettivamente, in intervalli di profilassi più ampi a 10 e 14 giorni. Durante lo studio, 4 PTPs (50%) nel regime a 14 giorni sono ritornati a dosaggi più frequenti a causa di un aumento delle complicanze emorragiche. Il Tasso Annualizzato di Sanguinamento

Mediano (ABR) calcolato per tutti i sanguinamenti sul trattamento in profilassi con IDELVION a 7-, e 14- giorni è stato, rispettivamente, 2,0 (intervallo 0-14), e 5,6 (intervallo 0-8).

Trattamento peri-operatorio:

La sicurezza e l'efficacia in ambiente peri-operatorio sono state valutate in 2 studi pivotal di Fase 3 e in uno studio di estensione a lungo termine. L'analisi dell'efficacia per protocollo comprende 30 interventi chirurgici effettuati su 21 pazienti di età compresa tra i 5 e i 58 anni che sono stati sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o minore, chirurgia dentale o altre procedure chirurgiche di tipo invasivo. Il dosaggio è stato individualizzato in base alla farmacocinetica del soggetto e alla risposta clinica al trattamento. Nel 96,7% (n = 29) degli interventi chirurgici è stata somministrata una singola iniezione in bolo pre-operatoria con dosaggi compresi tra 14 e 163 UI/kg. In tutti gli interventi valutati, l'efficacia emostatica è stata stimata eccellente o buona. Durante i 14 giorni di periodo post-operatorio, i pazienti hanno ricevuto tra 0 e 11 infusioni per un dosaggio totale compreso tra 0 e 444 UI/kg.

Pazienti precedentemente non trattati (Previously untreated paediatric patients, PUPs)

La sicurezza e l'efficacia di IDELVION sono state valutate in uno studio clinico multicentrico in aperto su 12 pazienti pediatrici con emofilia B ($\leq 2\%$ di attività FIX endogeno), precedentemente non trattati (PUPs) di cui 11 di età compresa tra 0 e 1 anno. La mediana del numero di giorni di esposizione (*Exposure days*, EDs) è stata di 50 (intervallo da 22 a 146 EDs) e 8 PUPs hanno raggiunto EDs ≥ 50 nel corso del trattamento on-demand (al bisogno), di profilassi, perioperatorio o per le valutazioni PK.

Tutti i 12 PUPs hanno ricevuto un trattamento di profilassi di routine e 11 hanno ricevuto il regime di 7 giorni. La mediana della durata complessiva della profilassi è stata di 11,5 mesi (intervallo: da 3,1 a 32,3 mesi). Nei 9 PUPs in regime di profilassi di 7 giorni che hanno raggiunto > 6 mesi di trattamento, il tasso mediano di sanguinamento annualizzato (*Annualized bleeding rate*, ABR) è stato di 1,16 (intervallo 0-3,1). Cinque dei 9 PUPs hanno avuto un ABR pari a 0. La mediana della dose mensile è stata di 195,9 UI/kg (intervallo da 171,8 a 215,6 UI/kg) per il regime di profilassi di 7 giorni (N = 9). Cinque soggetti hanno ricevuto un trattamento on-demand (al bisogno) per periodi variabili prima della profilassi, con un numero di EDs variabile da 1 a 4.

Dei 37 sanguinamenti osservati in 10 PUPs in tutti i periodi di studio, il 94% è stato controllato con successo con 1 o 2 infusioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione adulta

La farmacocinetica (PK) di IDELVION è stata valutata a seguito di iniezioni per via endovenosa di singole dosi da 25, 50 e 75 UI/kg. I parametri farmacocinetici a seguito di una singola iniezione da 50 UI/kg di IDELVION (vedere tabella sottostante) erano basati sull'attività del fattore IX plasmatico misurata con il test di coagulazione "one-stage". L'attività media del fattore IX al giorno 7 e al giorno 14 è stata, rispettivamente, del 13,76% e del 6,10%, dopo una singola dose di 50 UI/kg di IDELVION. La valutazione PK ripetuta per un massimo di 30 settimane ha dimostrato un profilo farmacocinetico stabile e il recupero incrementale è stato costante nel tempo.

Livelli minimi del 5-10% sono stati monitorati in studi clinici per ottenere il controllo del sanguinamento durante la profilassi. Simulazioni farmacocinetiche suggeriscono che il tempo per raggiungere il 5% dell'attività del FIX plasmatico in seguito ad una singola iniezione di IDELVION alla dose di 50 UI/kg sia di 12,5 giorni per gli adulti.

Parametri farmacocinetici in pazienti con emofilia severa (Mediana (min., max.)) dopo una singola iniezione di IDELVION negli adulti.

| Parametri farmacocinetici | 50 UI/kg (N = 22) |
|--|----------------------|
| IR ^a (UI/dl)/(UI/kg) | 1,18 (0,86, 1,86) |
| C _{max} ^a (UI/dl) | 62,7 (40,5, 87,0) |
| AUC _{0-inf} (h*UI/dl) | 6638 (2810, 9921) |
| Eliminazione t _{1/2} (h) | 95,3 (51,5, 135,7) |
| CL (mL/h/kg) | 0,875 (0,748, 1,294) |

a = corretto rispetto ai livelli basali

IR = recupero incrementale; AUC = area al di sotto della curva dell'attività del fattore IX; CL = clearance peso corporeo corretto; Eliminazione t_{1/2} = Emivita di eliminazione

Popolazione pediatrica

Sono stati valutati i parametri farmacocinetici di IDELVION negli adolescenti (da 12 a < 18 anni d'età) e in infanti e bambini (da 1 a < 12 anni d'età) dopo un'iniezione endovenosa di una dose singola da 50 UI/kg. I parametri farmacocinetici (presentati di seguito) sono stati stimati sulla base dell'attività plasmatica del fattore IX nel tempo, misurata con il test di coagulazione "one-stage".

Confronto dei parametri farmacocinetici di IDELVION nei bambini (Mediana (min., max.)) dopo una singola iniezione di 50 UI/kg di IDELVION

| Parametri Farmacocinetici | da 1 a < 6 anni (N = 12) | da 6 a < 12 anni (N = 15) | da 12 a < 18 anni (N = 5) |
|--|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| IR ^a (UI/dl)/(UI/kg) | 0,968 (0,660, 1,280) | 1,07 (0,70, 1,47) | 1,11 (0,84, 1,61) |
| C _{max} ^a (UI/dl) | 48,2 (33,0, 64,0) | 50,5 (34,9, 73,6) | 55,3 (40,5, 80,3) |
| AUC _{0-inf} (h*UI/dl) | 4301 (2900, 8263) | 4718 (3212, 7720) | 4804 (2810, 9595) |
| Eliminazione t _{1/2} (h) | 86,2 (72,6, 105,8) | 89,3 (62,1, 123,0) | 88,8 (51,5, 130,0) |
| CL (mL/h/kg) | 1,16 (0,61, 1,72) | 1,06 (0,65, 1,56) | 1,04 (0,52, 1,67) |

a = corretto rispetto ai livelli basali

IR = recupero incrementale; AUC = area al di sotto della curva dell'attività del fattore IX; CL = clearance peso corporeo corretto; Eliminazione t_{1/2} = Emivita di eliminazione

Livelli minimi del 5-10% sono stati monitorati in studi clinici per ottenere il controllo del sanguinamento durante la profilassi. Simulazioni farmacocinetiche suggeriscono che il tempo per raggiungere il 5% dell'attività del FIX plasmatico in seguito ad una singola iniezione di IDELVION alla dose di 50 UI/kg, sia di 7 giorni per pazienti da 1 a < 6 anni, 9 giorni per pazienti da 6 a < 12 anni, 11 giorni per pazienti da 12 a < 18 anni di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta, genotossicità, trombogenicità e tollerabilità locale.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità e sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Sodio citrato,
Polisorbato 80,
Mannitolo,
Saccarosio,
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Devono essere utilizzati solo i dispositivi di somministrazione forniti, in quanto può verificarsi una inefficacia del trattamento, a seguito dell'assorbimento del fattore IX della coagulazione umano sulle superfici interne di alcuni dispositivi di iniezione.

6.3 Periodo di validità

3 anni

È stato dimostrato che, dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica è per 8 ore a 2-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Non congelare. Conservare i flaconcini nella confezione esterna, in modo da tenerli al riparo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (250 UI) in un flaconcino da 6 mL (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

2,5 mL di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromo o clorobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (500 UI) in un flaconcino da 6 mL (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

2,5 mL di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromo o clorobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

IDELVION 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (1 000 UI) in un flaconcino da 6 mL (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

2,5 mL di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromo o clorobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

IDELVION 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (2 000 UI) in un flaconcino da 10 mL (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 mL di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromo o clorobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

IDELVION 3 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (3 500 UI) in un flaconcino da 10 mL (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 mL di solvente in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma bromo o clorobutilica), un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Presentazioni

Ogni confezione contiene:

IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile:

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

1 siringa monouso da 5 mL

1 set per l'iniezione in vena

2 tamponi imbevuti di alcool

1 cerotto non sterile

IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile:

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

1 siringa monouso da 5 mL

1 set per l'iniezione in vena

2 tamponi imbevuti di alcool

1 cerotto non sterile

IDELVION 1 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile:

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

1 siringa monouso da 5 mL

1 set per l'iniezione in vena

2 tamponi imbevuti di alcool

1 cerotto non sterile

IDELVION 2 000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile:

1 flaconcino con polvere
1 flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20
Una scatola interna contenente:
1 siringa monouso da 10 mL
1 set per l'iniezione in vena
2 tamponi imbevuti di alcool
1 cerotto non sterile

IDELVION 3 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino con polvere
1 flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20
Una scatola interna contenente:
1 siringa monouso da 10 mL
1 set per l'iniezione in vena
2 tamponi imbevuti di alcool
1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.


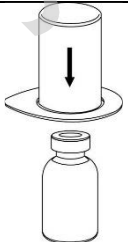
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione


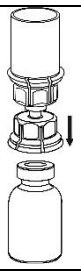



Istruzioni generali

- La soluzione ricostituita deve essere limpida o lievemente opalescente, da gialla a incolore. Dopo filtrazione/prelievo (vedere di seguito), la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore, prima della somministrazione.
- Le soluzioni torbide o con depositi non devono essere usate.
- La ricostituzione e il prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.

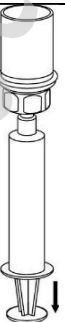
Ricostituzione

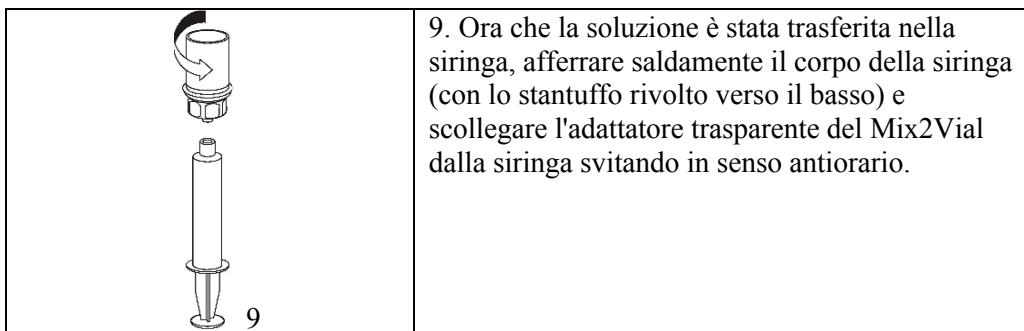
Portare il solvente a temperatura ambiente (< 25 °C). Accertarsi che le ghiere di protezione a strappo dei flaconcini di IDELVION e di solvente siano rimosse e che i tappi vengano disinfettati con una soluzione antisettica, attendendo che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione del Mix2Vial.

| | |
|--|--|
|  1 | 1. Aprire il dispositivo di trasferimento (Mix2Vial) staccando il coperchio. Non estrarre il Mix2Vial dal proprio confezionamento! |
|  2 | 2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e spingere la parte blu terminale direttamente nel tappo del flaconcino contenente il solvente. |

| | |
|--|---|
|  <p>3</p> | <p>3. Rimuovere con cura la confezione dal Mix2Vial tenendola dal bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione blister e non il Mix2Vial.</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Posizionare il flaconcino di IDELVION su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino del solvente con attaccato il Mix2Vial e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso attraverso il tappo del flaconcino di IDELVION. Il solvente fluirà automaticamente nel flaconcino contenente IDELVION.</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Con una mano afferrare il lato con IDELVION del Mix2Vial e con l'altra mano afferrare il lato con il solvente, svitando con cura in senso antiorario per separare il dispositivo in due pezzi. Eliminare il flaconcino del solvente con l'adattatore blu Mix2Vial collegato.</p> |
|  <p>6</p> | <p>6. Ruotare delicatamente il flaconcino di IDELVION con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza non si sarà completamente sciolta. Non agitare.</p> |
|  <p>7</p> | <p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino di IDELVION in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flaconcino di IDELVION.</p> |

Prelievo e applicazione

| | |
|--|---|
|  <p>8</p> | <p>8. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il dispositivo e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.</p> |
|--|---|



Si deve prestare attenzione affinché non entri sangue nella siringa riempita con il medicinale perché vi è il rischio che il sangue coaguli nella siringa e che, quindi, vengano somministrati al paziente dei coaguli di fibrina.

La soluzione ricostituita di IDELVION non deve essere diluita.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata lentamente per via endovenosa. La velocità di somministrazione sarà stabilita in base al livello di tollerabilità del paziente, fino ad un massimo di 5 mL/min.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1095/001
044891012/E

EU/1/16/1095/002
044891024/E

EU/1/16/1095/003
044891036/E

EU/1/16/1095/004
044891048/E

EU/1/16/1095/009
044891051/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 11 Maggio 2016

Data dell'ultimo rinnovo: 04 Febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Germany

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
GERMANY

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare ad un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).