**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Izinova concentrato per soluzione orale.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Questo prodotto medicinale è una soluzione salina concentrata a base di solfato che va ulteriormente diluita in acqua prima della somministrazione [vedere paragrafo 4.2]. Un trattamento comprende l'assunzione di due flaconi. Il contenuto di ognuno dei due flaconi è uguale. La quantità di principi attivi contenuta nel primo e nel secondo flacone è riportata di seguito:

| | 1 flacone contenente circa 176 ml di concentrato (195,375 g) | 2 flaconi corrispondenti a 2 x circa 176 ml di concentrato (390,750 g) |
|---|---|---|
| Sodio solfato anidro | 17,510 g | 35,020 g |
| Magnesio solfato eptaidrato | 3,276 g | 6,552 g |
| Potassio solfato | 3,130 g | 6,260 g |

Il contenuto totale di ioni elettroliti è il seguente:

| | Contenuto in g | | Contenuto in mmol | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 flacone | 2 flaconi | 1 flacone | 2 flaconi |
| Sodio* | 5,683 | 11,366 | 247,2 | 494,4 |
| Potassio | 1,405 | 2,81 | 35,9 | 71,8 |
| Magnesio | 0,323 | 0,646 | 13,3 | 26,6 |
| Solfato | 14,844 | 29,688 | 154,5 | 309,0 |

* derivante da sodio solfato (principio attivo) e sodio benzoato (eccipiente).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione orale.
Soluzione da chiara a leggermente opaca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Izinova è indicato negli adulti per la pulizia dell'intestino prima di qualsiasi procedura che richieda un intestino pulito (es. visualizzazione dell'intestino, compresa endoscopia e radiologia o l'intervento chirurgico).



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Izinova non è un trattamento per la stipsi.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia**

Adulti

Per un'appropriata pulizia dell'intestino sono necessari due flaconi di Izinova. Prima della somministrazione, il contenuto di ogni flacone deve essere diluito in acqua, utilizzando il bicchiere dosatore fornito, per raggiungere un volume totale di circa 0,5 litri, e deve essere seguito dall'assunzione di un altro litro di acqua o altro liquido limpido entro le successive due ore.

I liquidi limpidi permessi sono: acqua, tè o caffè (no latte o derivati del latte), bevande analcoliche frizzanti (gassate) o lisce (non gassate), spremute di frutta senza polpa (non di colore rosso o viola), zuppe limpide o zuppe filtrate per rimuovere qualsiasi solido.
In tutto, la quantità di liquido che bisogna assumere per la pulizia dell'intestino è di circa 3 litri assunti per via orale prima della procedura. Il farmaco può essere assunto sia in due dosi separate (in due giorni; il primo flacone preso la notte prima della procedura, e il secondo la mattina successiva), o in un unico giorno come riportato sotto (vedere *Modo di somministrazione*). Il regime preciso e la modalità di assunzione di Izinova possono essere determinati dal medico.

Se permesso dai tempi della procedura, deve essere favorito lo schema terapeutico con le due dosi separate rispetto a quello con una dose unica giornaliera. Lo schema terapeutico di un giorno deve essere considerato come una potenziale utile alternativa.

**Modo di somministrazione**

**SCHEMA TERAPEUTICO DUE DOSI SEPARATE (DUE GIORNI)**

*Il giorno prima della procedura:*

La sera presto prima della procedura (es.: h.18:00), bisogna seguire le istruzioni riportate:

- Il contenuto di un flacone di Izinova deve essere versato nel bicchiere dosatore fornito nella confezione e deve essere diluito con acqua fino alla linea di riempimento (cioè circa 0,5 litri).
- Il paziente deve bere questa soluzione diluita seguita da altri due bicchieri dosatori di acqua o liquido limpido riempiti fino alla linea di riempimento (cioè approssimativamente 1 litro) entro le successive due ore.

*Il giorno della procedura:*

La mattina della procedura (dalle 10 alle 12 ore dopo la dose serale), bisogna ripetere le istruzioni della sera prima:

- Il contenuto del secondo flacone di Izinova deve essere versato nel bicchiere dosatore fornito nella confezione e deve essere diluito con acqua fino alla linea di riempimento (cioè circa 0,5 litri).
- Il paziente deve bere questa soluzione diluita seguita da altri due bicchieri dosatori di acqua o liquido limpido riempiti fino alla linea di riempimento (cioè approssimativamente 1 litro) entro le successive due ore.

L'assunzione dell'intera soluzione diluita di Izinova e dei liquidi addizionali (acqua o altri liquidi limpidi) deve essere completata:

- In assenza di anestesia, almeno un'ora prima dell'inizio della procedura.
- In caso di anestesia, generalmente almeno 2 ore prima dell'inizio della procedura, in accordo con le istruzioni dell'anestesista.

**SCHEMA TERAPEUTICO DOSE UNICA (UN GIORNO)** (regime alternativo di dosaggio da usare secondo le esigenze cliniche individuali del paziente.)

*La sera prima della procedura:*

La sera presto prima della procedura (es.: h.18:00):



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Il contenuto di un flacone di Izinova deve essere versato nel bicchiere dosatore fornito nella confezione e deve essere diluito con acqua fino alla linea di riempimento (cioè circa 0,5 litri).
- Il paziente deve bere questa soluzione diluita e poi altri due bicchieri dosatori riempiti con acqua o liquido limpido fino alla linea di riempimento (cioè circa 1 litro) nelle successive due ore.

Circa due ore dopo l'inizio della prima dose (es.: h.20:00):

- Il contenuto del secondo flacone di Izinova deve essere versato nel bicchiere dosatore fornito nella confezione e diluito con acqua fino alla linea di riempimento (circa 0,5litri).
- Il paziente deve bere questa soluzione diluita e poi altri due bicchieri dosatori riempiti fino alla linea di riempimento con acqua o liquido limpido (cioè circa 1 litro) nelle successive due ore.

L'assunzione dell'intera soluzione diluita di Izinova e dei liquidi addizionali (acqua o liquidi limpidi) deve essere completata:

- In assenza di anestesia, almeno un'ora prima dell'inizio della procedura.
- In caso di anestesia, generalmente almeno 2 ore prima dell'inizio della procedura, in accordo con le istruzioni dell'anestesista

Dopo la procedura

Al fine di ripristinare i liquidi persi durante la preparazione alla procedura, i pazienti devono essere incoraggiati a bere una quantità sufficiente di liquidi per mantenere un'adeguata idratazione.

Restrizioni alimentari

Il giorno prima della procedura può essere consumata una colazione leggera. Successivamente il paziente deve assumere solo liquidi limpidi per pranzo, cena ed eventuali altri pasti fino all'esecuzione della procedura.

Liquidi rossi o viola, latte e bevande alcoliche devono essere evitate.

Popolazioni speciali

*Anziani*

Non sono state osservate differenze di sicurezza o di efficacia tra pazienti anziani e altri pazienti durante lo sviluppo clinico di Izinova [vedere paragrafo 5.1]. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani, tuttavia, precauzioni particolari per l'uso devono essere prese in considerazione per questa popolazione così come per altre popolazioni ad alto rischio [vedere paragrafo 4.4].

*Pazienti con insufficienza renale*

Per questa popolazione di pazienti ci sono dati insufficienti. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, tuttavia, precauzioni particolari devono essere prese in considerazione per questa popolazione così come per altre popolazioni ad alto rischio. Izinova non deve essere utilizzato in pazienti con grave insufficienza renale [vedere paragrafo 4.3 e 4.4].

*Pazienti con insufficienza epatica*

Per questa popolazione di pazienti ci sono dati insufficienti. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica, tuttavia, precauzioni particolari per l'uso devono essere prese in considerazione per questa popolazione così come per altre popolazioni ad alto rischio [vedere paragrafo 4.4].

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Izinova nella popolazione pediatrica (cioè pazienti con meno di 18 anni) non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili [vedere paragrafo 5.1].

## 4.3 Controindicazioni

Izinova è controindicato in pazienti con le seguenti condizioni:



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Nota o sospetta ostruzione gastrointestinale
- Perforazione intestinale
- Disturbi di svuotamento gastrico (ad es. gastroparesi)
- Ostruzione intestinale
- Colite tossica o megacolon tossico.
- Vomito abbondante
- Grave disidratazione
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Ascite
- Grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73m$^2$)
- Malattie infiammatorie attive dell'intestino (es. Morbo di Crohn, colite ulcerosa)

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Disordini elettrolitici e disidratazione:**

- Dato il potenziale rischio di gravi disordini elettrolitici, prima di iniziare il trattamento nelle popolazioni a rischio, bisogna considerare attentamente il rapporto beneficio/rischio di Izinova. Quando si prescrive Izinova ad un qualsiasi paziente, bisogna prestare particolare attenzione alle controindicazioni note ed alle speciali precauzioni d'uso, inclusa l'importanza di un'adeguata idratazione.
- Tutti i pazienti devono essere avvisati di idratarsi adeguatamente prima, durante e dopo l'uso di Izinova. Se un paziente sviluppa vomito significativo o segni di disidratazione dopo l'assunzione del medicinale, devono essere messe in atto misure di reidratazione per evitare i potenziali rischi di serie complicazioni associate a disordini di liquidi ed elettroliti (come svenimento e aritmia cardiaca). Inoltre, deve essere valutata l'esecuzione di test di laboratorio prima della procedura (elettroliti, creatinina e azotemia). Bisogna avvisare il paziente di bere quanta più acqua o liquidi limpidi possibili per mantenere un appropriato livello di idratazione.

**Pazienti a rischio:**

- Per i pazienti debilitati e fragili, per i pazienti anziani, per i pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca clinicamente rilevanti e le persone a rischio di squilibrio elettrolitico, il medico deve considerare di eseguire un test degli elettroliti e di funzionalità renale prima e dopo la procedura.
- I pazienti che presentano disidratazione o che presentano anomalie nei livelli degli elettroliti devono correggerle prima della somministrazione della preparazione per pulire l'intestino. Inoltre, bisogna prestare attenzione in pazienti con disordini dei fluidi e degli elettroliti o che stanno utilizzando farmaci che aumentano il rischio di disordini dei fluidi e degli elettroliti (incluse iponatremia e ipokaliemia) o che possono aumentare il rischio di potenziali complicazioni. In questo caso, i pazienti devono essere opportunamente monitorati.
- C'è un rischio teorico che possa verificarsi un prolungamento dell'intervallo QT come risultato di uno squilibrio elettrolitico.

**Fare attenzione in pazienti con:**

- Riflesso del vomito compromesso e pazienti soggetti a rigurgito o aspirazione. Questi pazienti devono essere monitorati durante la somministrazione della preparazione per pulire l'intestino.
- Disturbi di ipomotilità gastrointestinale o storia di condizioni mediche o interventi chirurgici gastrointestinali che predispongono a disturbi di ipomotilità.

**Iperuricemia:**



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Izinova può causare un temporaneo aumento di acido urico da lieve a moderato [vedere paragrafo 4.8]. E' necessario considerare la possibilità di aumento di acido urico prima di somministrare Izinova ai pazienti con storia di manifestazioni gottose o iperuricemia [vedere paragrafo 4.8].

**Informazioni aggiuntive:**

- Izinova non è un prodotto per ingestione diretta. L'ingestione diretta della soluzione non diluita può aumentare il rischio di nausea, vomito, disidratazione e disturbi elettrolitici. Ogni flacone deve essere diluito con acqua e assunto con aggiunta di ulteriore acqua come raccomandato per assicurare la tollerabilità da parte del paziente.
- Questo medicinale contiene 247,2 mmol (o 5,683 g) di sodio per flacone. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a regime controllato di sodio.
- Questo medicinale contiene 35,9 mmol (o 1,405 g) di potassio per flacone. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotta funzionalità renale o nei pazienti che seguono una dieta a regime controllato di potassio.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come per gli altri preparati per la pulizia intestinale:

- Prestare attenzione nei pazienti che assumono farmaci bloccanti i canali del calcio, diuretici, trattamenti a base di litio, o altri medicinali che possono alterare i livelli degli elettroliti.
- Bisogna fare attenzione anche quando si utilizzano farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.
- La diarrea è la conseguenza attesa e farmaci concomitanti assunti oralmente da 1 a 3 ore dall'inizio del trattamento fino alla fine del processo di pulizia intestinale possono essere eliminati dal tratto gastrointestinale e quindi potrebbero non essere assorbiti correttamente. L'efficacia terapeutica di farmaci orali assunti regolarmente con un ristretto indice terapeutico o con una breve emivita (es. contraccettivi orali, antiepilettici, antidiabetici, antibiotici, levotiroxina, digossina…) potrebbe essere particolarmente compromessa.

## 4.6 Fertilità, gravidanza, allattamento

**Gravidanza**

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con solfati di sodio, magnesio e potassio [vedere paragrafo 5.3].

Non ci sono dati circa l'uso di questo prodotto nelle donne in gravidanza.

Izinova non è raccomandato durante la gravidanza.

**Allattamento**

Non è noto se Izinova sia escreto nel latte materno.

Non può essere escluso il rischio per neonati/bambini.

L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Izinova fino alle 48 ore dopo aver ricevuto la seconda dose di Izinova.

**Fertilità**

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Izinova non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza**

La diarrea è l'effetto atteso della preparazione di pulizia dell'intestino, pertanto questo avviene dopo assunzione di Izinova. Come per ogni intervento di questo tipo, effetti indesiderati capitano nella maggior



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

parte dei pazienti. Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono fastidio, gonfiore addominale, dolore addominale, nausea e vomito.
Durante gli studi clinici più pazienti hanno riportato vomito quando Izinova veniva somministrato in un solo giorno rispetto a quando il dosaggio veniva diviso in due giorni.

**Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**
La frequenza delle reazioni avverse con Izinova è classificata come segue:
Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 - <1/10); non comune (≥1/1.000 - <1/100), raro (≥1/10.000 - <1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
La tabella sottostante elenca le reazioni avverse risultanti gli studi clinici e include eventi riportati dai singoli pazienti. In aggiunta, sono stati inclusi eventi avversi riportati nella fase post-marketing.

| Classificazione sistemica organica | Frequenza | Reazioni avverse |
|---|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota (dato post-marketing) | Ipersensibilità (che comprende orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema, dispnea, oppressione alla gola) |
| Patologie del sistema nervoso | Non comune | Mal di testa, vertigini |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Gonfiore addominale, dolore addominale, nausea, vomito |
| | Non comune | Fastidio anorettale, secchezza delle fauci |
| Patologie renali e urinarie | Non comune | Disuria |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Malessere |
| | Non comune | Brividi |
| Esami diagnostici | Non comune | Aumento dell'aspartato aminotrasferasi, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento del fosforo ematico, iperbilirubinemia, disordini nella chimica del sangue inclusa iponatremia, ipopotassemia, ipocalcemia ed iperuricemia. |

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali
Durante gli studi clinici sono stati osservati aumenti temporanei dei livelli di acido urico. Per pazienti con storia di manifestazioni gottose o iperuricemia vedere paragrafo 4.4.
Non sono state osservate differenze sulla sicurezza tra popolazione anziana e gli altri pazienti durante lo sviluppo clinico di Izinova [vedere paragrafo 5.1]. Tuttavia, speciali precauzioni d'uso devono essere prese in pazienti anziani e in altre popolazioni ad alto rischio [vedere paragrafo 4.4].
Per pazienti con insufficienza renale o epatica, vedere paragrafi 4.3 and 4.4.

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 riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

## 4.9 Sovradosaggio
In caso di sovradosaggio o errato uso (es.: mancata diluizione della preparazione e/o assunzione insufficiente di acqua), ci si potrebbero aspettare nausea, vomito, diarrea e disordini nei livelli degli elettroliti. Misure conservative sono in genere sufficienti; deve essere somministrata una terapia di reidratazione orale. Nei rari


Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

casi di sovradosaggio che provoca un grave disturbo metabolico, deve essere intrapresa una reidratazione per via endovenosa.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: lassativo con meccanismo osmotico.
Codice ATC: A06AD10 (sali minerali in combinazione).

**Meccanismo d'azione**

Izinova è un lassativo osmotico. Il suo meccanismo d'azione si basa principalmente sul processo di trasporto attivo limitato e saturabile del solfato. Il meccanismo di trasporto gastrointestinale, saturando, lascia il solfato nell'intestino. L'effetto osmotico dei solfati non assorbiti causa la ritenzione di acqua nell'intestino e porta alla pulizia dell'intestino.

**Effetti farmacodinamici**

L'effetto osmotico degli ioni non assorbiti, quando assunti con una grande quantità di acqua, produce una diarrea acquosa significativa. Negli studi clinici, il tempo medio in cui appare diarrea è di circa 6,3 ore quando le dosi sono separate da 12 ore e di circa 2,8 ore quando le due dosi sono assunte a distanza di un'ora.

**Efficacia e sicurezza clinica**

L'efficacia clinica di Izinova è stata dimostrata in due studi clinici pilota di fase III randomizzati, controllati verso farmaco attivo, multicentrici, in singolo cieco (sperimentatore).
L'analisi primaria di efficacia si basa sulla frequenza di successi o di insuccessi nello svuotamento intestinale, per ogni soggetto. Per l'analisi statistica , uno svuotamento intestinale di livello "buono" o "eccellente" è stato considerato come " successo", mentre uno svuotamento valutato "scarso" o "discreto" è stato considerato come "insuccesso". I trattamenti in quei soggetti che non sono stati sottoposti alla colonoscopia sono stati considerati come insuccessi.
I risultati degli studi che comparano Izinova a 2 litri di polietilene glicole (PEG) più soluzione elettrolitica, rispettivamente somministrati secondo uno schema a dosi separate (379 pazienti randomizzati, 356 pazienti nella popolazione per protocol) e in uno schema di un giorno (408 pazienti randomizzati, 364 pazienti nella popolazione per protocol), dimostrano la non inferiorità di Izinova rispetto a 2 litri di PEG in entrambi i due schemi terapeutici rispetto all'endpoint primario: ossia la frequenza del grado di svuotamento intestinale classificata eccellente o buona con Izinova e con il prodotto a base di PEG è simile (risultato sulla popolazione PP)

- Per lo schema a dosi separate: rispettivamente 97,2% e 96,1% per Izinova e per la soluzione di 2 litri di prodotto a base di PEG (con un CI95%: -2,7 a 4,8 entro i margini predefiniti del 15%)
- Per lo schema di un giorno: rispettivamente 84% contro l' 82,9% per Izinova e la soluzione di 2 litri di prodotto a base di PEG (con un CI95%: -6,5 a 8,8 entro i margini predefiniti del 15%)

Eventi avversi sono stati riscontrati soprattutto a livello gastrointestinale come atteso per i prodotti di pulizia intestinale; gonfiore addominale, dolore addominale, nausea e vomito sono stati i sintomi riportati più frequentemente.

<u>Popolazione pediatrica</u>

L'Agenzia Europea del Farmaco ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Izinova nei bambini fino a 6 mesi di età e ha differito l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il farmaco al resto della popolazione pediatrica, cioè dai 6 mesi ai 17 anni inclusi [vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico].



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di solfato è un processo di trasporto attivo limitato e saturabile; il solfato assorbito viene eliminato soprattutto al livello renale. Dopo la somministrazione di una formulazione clinica con lo stesso contenuto di solfato presente nell'Izinova in sei volontari sani, secondo il regime delle dosi separate cioè due dosi con intervallo di 12 ore, la concentrazione sierica massima di solfato è stata osservata approssimativamente 16 ore dopo la prima mezza dose e 5 ore dopo la seconda dose [C max: 499,50 µmol/l (CV: 33,03%) in confronto ai valori basali di 141 – 467 µmol/l, media 335 µmol/l (CV: 34,40%)]. La concentrazione sierica diminuisce con un'emivita di 8.5 ore (CV: 53,76%). L'eliminazione attraverso le feci è stata la prima via di eliminazione del solfato (circa 70% della quantità somministrata).

L'esposizione sistemica (AUC e $C_{max}$) al solfato dopo Izinova è stata anche comparata tra volontari sani, sei pazienti con moderata insufficienza renale (clearance della creatinina da 30 to 49 ml/min) e sei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata (classificazione Child-Pugh A (N=5) e B (N=1) rispettivamente). L'insufficienza renale ha determinato una riduzione nella quantità di solfato escreto con le urine. Di conseguenza i valori medi di AUC e $C_{max}$ erano circa il 50% più alti rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica di solfato non è stata influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica. La concentrazione di solfato sierico è ritornata ai livelli basali entro il giorno 6 dopo l'assunzione di Izinova in tutti e tre i gruppi esaminati. In questo studio l'uso di Izinova non ha causato ipersulfatemia clinicamente significativa nei pazienti con insufficienza epatica o renale

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi per valutare la possibile compromissione della fertilità o il potenziale mutageno o cancerogeno dei sali solfati di sodio, magnesio o potassio.

I limitati dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta.

E' improbabile che i sali solfati di sodio, magnesio e potassio rappresentino un rischio ambientale per cui non devono essere adottate specifiche misure precauzionali e di sicurezza per la conservazione e la somministrazione del farmaco contenente queste sostanze. Per le precauzioni speciali relative allo smaltimento vedere paragrafo 6.6

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio benzoato (E211)
Acido citrico, anidro
Acido malico
Sucralosio
Acqua depurata
Aroma fruttato

Composizione dell'aroma fruttato:
Sostanze aromatizzate naturali e sintetiche, glicole propilenico E1520, alcool etilico, acido acetico e acido benzoico E210.

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo la prima apertura del flacone e/o diluizione in acqua la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura o condizioni particolari di conservazione.
Conservare nella confezione originale per tenerlo a riparo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura/diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Circa 176 ml di concentrato in un flacone leggermente opaco (polietilene tereftalato) con una chiusura a prova di bambino (polietilene ad alta densità).
Un bicchiere dosatore (polipropilene) con una linea di riempimento che definisce un volume di circa mezzo litro viene fornita con i flaconi, da usare come dispositivo di diluizione e somministrazione.
Le confezioni da due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore sono disponibili come:
-Confezione singola di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore
-Confezione contenente 24 confezioni singole in PE da 176 ml di due flaconi e un bicchiere dosatore
-Confezione contenente 6 scatole da 24 confezioni singole di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore (6x24=144 confezioni singole)
-Confezione contenente 14 scatole da 24 confezioni singole di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore (14x24=336 confezioni singole)
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto deve essere diluito prima dell'uso con una quantità di acqua stabilita nei metodi di somministrazione [vedere paragrafo 4.2].
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen S.p.A.
Via del Bosco Rinnovato 6 – Milanofiori Nord - Palazzo U7
20090 Assago (MI)

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

AIC n. 041807013 Confezione singola di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore
AIC n. 041807025 Confezione contenente 24 confezioni singole di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore
AIC n. 041807037 Confezione contenente 6 scatole da 24 confezioni singole di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore (6x24=144 confezioni singole)
AIC n. 041807049 Confezione contenente 14 scatole da 24 confezioni singole di due flaconi in PE da 176 ml e un bicchiere dosatore (14x24=336 confezioni singole)

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/07/2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco