

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

IDELVION 3500 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 1000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 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 2000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 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 3500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3500 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 1000 UI contiene 4,3 mg di sodio.

Ogni flaconcino ricostituito da 2000 UI o 3500 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 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

260 – 300 mOsm/kg

IDELVION 3500 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.

##### Pazienti precedentemente non trattati (PUPs)

La sicurezza e l'efficacia di IDELVION nei pazienti precedentemente non trattati non sono state ancora stabilite.

##### Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, è consigliabile un'appropriata 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 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  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$ .
2. Una dose di 1000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 25 kg dovrebbe dar luogo a un livello post-iniezione del fattore IX pari a  $1000 \text{ UI} / 25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl per UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$  (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  $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$ .
4. Una dose di 2000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 80 kg dovrebbe dar luogo a un livello post-iniezione del fattore IX pari a  $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl per UI/kg)} / 80 \text{ kg} = 32,5 \text{ UI/dl}$  (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:

<b>Grado di emorragia / Tipo di intervento chirurgico</b>	<b>Livello del fattore IX richiesto (%) (UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle Dosi (ore) / Durata della Terapia (giorni)</b>
<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.

Lo sviluppo di inibitori è stato osservato in uno studio clinico in corso con pazienti precedentemente non trattati. 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.

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

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un paziente precedentemente non trattato (PUP) dello studio clinico attualmente in corso, ha sviluppato un inibitore ad alto titolo contro il fattore IX. Non vi sono dati sufficienti per fornire informazioni sull'incidenza degli inibitori nei pazienti precedentemente non trattati.

#### 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 riportato nell'allegato V.

#### **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 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 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 (range 0-6) nella profilassi con Idelvion ogni 7 giorni e 1,08 (range 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 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 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.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rimandato l'obbligo del deposito dei risultati degli studi con IDELVION nei pazienti precedentemente non trattati per quanto concerne il trattamento e la profilassi del sanguinamento nell'emofilia B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **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 <sup>a</sup> (UI/dl)/(UI/kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (UI/dl)	62,7 (40,5, 87,0)
AUC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dl)	6638 (2810, 9921)
Eliminazione t <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub> = 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 <sup>a</sup> (UI/dl)/(UI/kg)	0,968 (0,660, 1,280)	1,07 (0,70, 1,47)	1,11 (0,84, 1,61)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (UI/dl)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dl)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
Eliminazione t <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub> = 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**

250 UI, 500 UI, 1000 UI and 2000 UI: 36 mesi

3500 UI: 30 mesi

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 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (1000 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 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (2000 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 3500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (3500 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 1000 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 2000 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 3500 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.

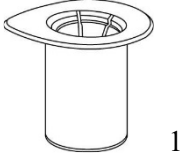
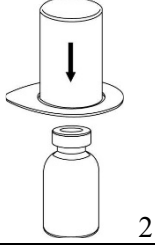
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione



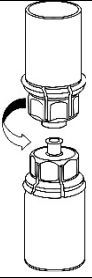

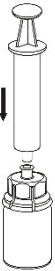
Istruzioni generali

- 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.

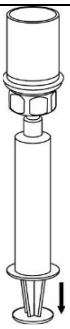
Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente (< 25 °C). Accertarsi che le ghiere di protezione a strappo dei flaconcini con la polvere e con il 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.

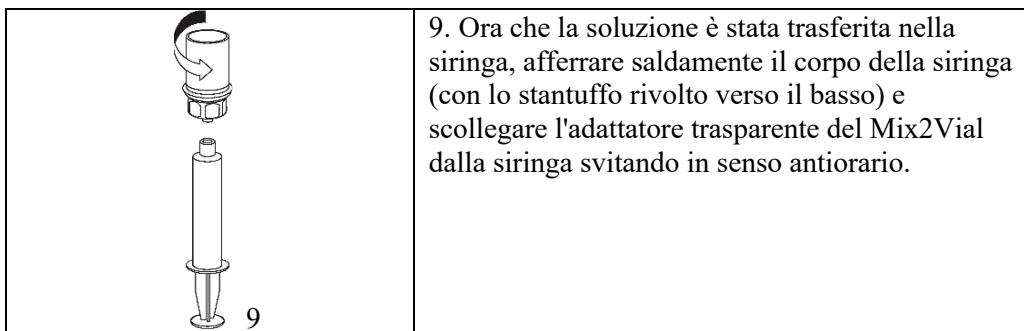
	1. Aprire il dispositivo di trasferimento (Mix2Vial) staccando il coperchio. <b>Non</b> estrarre il Mix2Vial dal proprio confezionamento!
	2. Posizionare il <b>flaconcino del solvente</b> su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione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

 <p>3</p>	<p>3. Rimuovere con cura la confezione dal Mix2Vial tenendola dal bordo e tirando <b>verticalmente</b> verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione blister e non il Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Posizionare il <b>flaconcino con la polvere</b> su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino del solvente con attaccato il Mix2Vial e spingere la punta dell'adattatore <b>trasparente verso il basso</b> attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flaconcino contenente il prodotto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano afferrare il lato con la polvere 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 del prodotto 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 del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flaconcino.</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  
EU/1/16/1095/002  
EU/1/16/1095/003  
EU/1/16/1095/004  
EU/1/16/1095/009

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

Data di prima autorizzazione: 11 Maggio 2016  
Data dell'ultimo rinnovo:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea del Farmaco <http://www.ema.europa.eu>

## **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 dei 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 dei 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).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DA 250 UI**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 250 UI

polvere e solvente per soluzione iniettabile

albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Albutrepenonacog alfa 250 UI (100 UI/ml dopo ricostituzione)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: Sodio citrato, Polisorbato 80, Mannitolo, Saccarosio, HCl

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino con polvere: 250 UI albutrepenonacog alfa

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

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.  
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1095/001

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IDELVION 250 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO POLVERE 250 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 250 UI

polvere per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa  
Usò endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO SOLVENTE 2,5 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

2,5 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DA 500 UI**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 500 UI  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Albutrepenonacog alfa 500 UI (200 UI/ml dopo ricostituzione)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: Sodio citrato, Polisorbato 80, Mannitolo, Saccarosio, HCl  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere e solvente per soluzione iniettabile  
1 flaconcino con polvere: 500 UI albutrepenonacog alfa  
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

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.  
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1095/002

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IDELVION 500 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO POLVERE 500 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

IDELVION 500 UI  
polvere per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa  
Usò endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO SOLVENTE 2,5 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

2,5 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DA 1000 UI**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 1000 UI  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Albutrepenonacog alfa 1000 UI (400 UI/ml dopo ricostituzione)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: Sodio citrato, Polisorbato 80, Mannitolo, Saccarosio, HCl  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere e solvente per soluzione iniettabile  
1 flaconcino con polvere: 1000 UI albutrepenonacog alfa  
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

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1095/003

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IDELVION 1000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO POLVERE 1000 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

IDELVION 1000 UI  
polvere per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa  
Usò endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO SOLVENTE 2,5 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

2,5 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DA 2000 UI**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 2000 UI  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Albutrepenonacog alfa 2000 UI (400 UI/ml dopo ricostituzione)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: Sodio citrato, Polisorbato 80, Mannitolo, Saccarosio, HCl  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere e solvente per soluzione iniettabile  
1 flaconcino con polvere: 2000 UI albutrepenonacog alfa  
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

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiori a 25°C. Non congelare.  
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per protegger il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1095/004

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IDELVION 2000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO POLVERE 2000 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

IDELVION 2000 UI  
polvere per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO SOLVENTE 5 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

5 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DA 3500 UI**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IDELVION 3500 UI  
polvere e solvente per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Albutrepenonacog alfa 3500 UI (700 UI/ml dopo ricostituzione)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: Sodio citrato, Polisorbato 80, Mannitolo, Saccarosio, HCl  
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere e solvente per soluzione iniettabile  
1 flaconcino con polvere: 3500 UI albutrepenonacog alfa  
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

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.  
Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1095/009

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IDELVION 3500 UI

**19. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**20. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO POLVERE 3500 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

IDELVION 3500 UI  
polvere per soluzione iniettabile  
albutrepenonacog alfa  
Usa endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO SOLVENTE 5 ML**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

5 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

**IDELVION 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**IDELVION 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**IDELVION 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**IDELVION 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**IDELVION 3500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

albutrepenonacog alfa (fattore IX della coagulazione ricombinante)

**Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio illustrativo:**

1. Che cos'è IDELVION e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere IDELVION
3. Come prendere IDELVION
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IDELVION
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è IDELVION e a cosa serve**

**Che cos'è IDELVION?**

IDELVION è un medicinale per l'emofilia che sostituisce il fattore IX della coagulazione naturale. Il principio attivo di IDELVION è albutrepenonacog alfa proteina ricombinante di fusione costituita dal fattore IX della coagulazione con albumina (rIX-FP).

Il fattore IX è coinvolto nella coagulazione del sangue. I pazienti affetti da emofilia B presentano una carenza di questo fattore che fa sì che il sangue non coaguli alla velocità normale e questo provoca una tendenza alle emorragie. IDELVION agisce sostituendo il fattore IX nei pazienti con emofilia B per consentire al sangue di coagulare.

**A cosa serve IDELVION?**

IDELVION viene usato per prevenire o arrestare i sanguinamenti causati dalla carenza del fattore IX in pazienti di tutti i gruppi di età con emofilia B (nota anche come deficienza congenita di fattore IX o malattia di Christmas).

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere IDELVION**

**Non prenda IDELVION**

- Se è allergico al principio attivo (albutrepenonacog alfa) o a uno qualsiasi degli altri componenti (elencati nel paragrafo 6).
- Se è allergico alle proteine di criceto.

**Avvertenze e precauzioni**

È fortemente raccomandato ad ogni utilizzo di IDELVION di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto per tenere traccia dei prodotti e dei numeri di lotto utilizzati.

Si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere prima di prendere IDELVION.

- Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Il medicinale contiene tracce di proteine di criceto (Vedere anche “Non prenda IDELVION”). **In caso di comparsa di sintomi di reazioni allergiche, interrompa immediatamente l'uso del medicinale e si rivolga al medico o al centro di cura dove viene seguito. Il medico la informerà in merito ai primi segni di reazioni di ipersensibilità.** Queste includono: orticaria, eruzione cutanea generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, bassa pressione del sangue (ipotensione) ed anafilassi (grave reazione allergica che causa gravi difficoltà respiratorie o capogiro).
- A causa del rischio di reazioni allergiche con il fattore IX, la prima somministrazione di IDELVION deve essere effettuata sotto stretta osservazione medica nell'eventualità che si debba intervenire con cure appropriate per le reazioni allergiche.
- La formazione di **inibitori** (anticorpi neutralizzanti) è una complicanza nota che è stata osservata durante il trattamento con IDELVION. Gli inibitori impediscono al trattamento stesso di funzionare correttamente. Se IDELVION non ha efficacia contro gli episodi di sanguinamento, informi immediatamente il medico. Occorre essere regolarmente monitorati per l'eventuale sviluppo di inibitori.
- Se soffre di malattie del fegato o del cuore o se ha recentemente subito interventi di chirurgia maggiore, è pregato di informare il medico, poiché vi è un aumentato rischio di complicanze per formazione di coaguli (coagulazione).
- Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD per l'iniezione di IDELVION), il medico deve considerare il rischio di complicanze tra cui infezioni locali, batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo di sangue nel vaso sanguigno (trombosi) dove il catetere viene inserito.

#### **Altri medicinali e IDELVION**

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **Gravidanza e allattamento**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Durante la gravidanza e l'allattamento, IDELVION deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

#### **IDELVION contiene sodio**

Questo medicinale contiene fino a 8,6 mg di sodio (principale componente del sale da cucina) in ogni flaconcino. Questo equivale allo 0,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto.

### **3. Come prendere IDELVION**

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione.

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Verificare con il proprio medico se non si è sicuri.

Il medico stabilirà la dose necessaria di IDELVION. La quantità di IDELVION necessaria da assumere e la durata del trattamento dipende da quanto segue:

- la gravità della malattia
- la sede e l'intensità dell'emorragia
- le condizioni cliniche e la risposta
- il peso corporeo

IDELVION è somministrato dal suo medico o infermiere mediante iniezione in vena (intravenosa, IV) dopo ricostituzione della polvere con il solvente fornito. Lei stesso o qualcun altro potrebbe somministrare IDELVION mediante iniezione endovenosa, ma solo dopo aver ricevuto una formazione adeguata.

#### Se ha assunto una dose eccessiva di IDELVION

Informi immediatamente il medico in caso di iniezione di una dose di IDELVION superiore a quella raccomandata dal medico.

#### Se interrompe l'assunzione di IDELVION

Non interrompa l'assunzione di IDELVION senza consultare il medico.

### **Ricostituzione e somministrazione**

#### Istruzioni generali

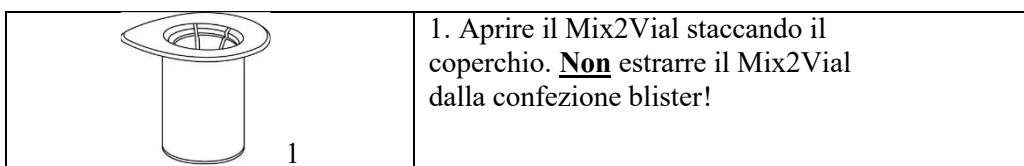
- La polvere deve essere miscelata con il solvente (liquido) ed estratta dal flaconcino mantenendo il medicinale sterile (privo di germi). Il medico le mostrerà come preparare la soluzione e come prelevare correttamente la soluzione dal flaconcino.
- IDELVION non deve essere miscelato con altri medicinali, o solventi ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.
- La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, da gialla a incolore, può presentare un certo scintillio se esposta alla luce ma non deve contenere particelle evidenti. Dopo filtrazione/prelievo (vedere di seguito), la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. Non usare la soluzione se si presenta torbida o se contiene depositi o particelle.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente e secondo le istruzioni del medico.

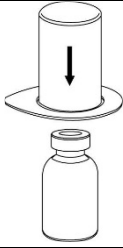


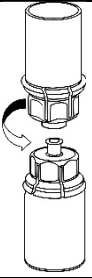


#### Ricostituzione

Senza aprire i flaconcini, portare la polvere di IDELVION e il liquido a temperatura ambiente o alla temperatura corporea. Ciò può essere fatto lasciando i flaconcini a temperatura ambiente per circa un'ora oppure tenendoli in mano per qualche minuto.

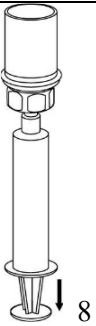
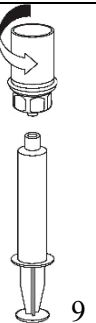
NON esporre i flaconcini al calore diretto. I flaconcini non devono essere portati a temperature superiori a quella corporea (37°C).

Rimuovere con cura la ghiera protettiva dai flaconcini e pulire il tappo di gomma esposto con un tampone imbevuto d'alcool. Lasciar asciugare i flaconcini prima di aprire la confezione del Mix2Vial (contenente il dispositivo di trasferimento con filtro) e, quindi, seguire le istruzioni sottostanti.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Posizionare il <b>flaconcino del solvente</b> su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e spingere la parte <b>blu</b> terminale <b>direttamente</b> nel tappo del flaconcino contenente il solvente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Rimuovere con cura la confezione dal Mix2Vial tenendola dal bordo e tirando <b>verticalmente</b> verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione blister e non il Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Posizionare il <b>flaconcino con la polvere</b> su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino del solvente con attaccato il Mix2Vial e spingere la punta dell'adattatore <b>trasparente verso il basso</b> attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flaconcino contenente il prodotto.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Con una mano afferrare il lato con la polvere 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 style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza non si sarà completamente sciolta. Non agitare.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare aria nel flaconcino.</p>

### Prelievo e somministrazione

	<p>8. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il dispositivo e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.</p>
	<p>9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare saldamente il corpo della siringa (con lo stantuffo rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente del Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.</p>

Usare il dispositivo per l'iniezione in vena fornito assieme al prodotto, inserendo l'ago in una vena. Lasciar rifluire il sangue all'estremità del tubo. Applicare la siringa all'estremità filettata di chiusura del dispositivo per l'iniezione in vena. **Iniettare la soluzione ricostituita lentamente (come è più confortevole, fino a un massimo di 5 ml/min) nella vena** seguendo le istruzioni fornite dal medico. Evitare di far entrare sangue nella siringa contenente il medicinale.

Controlli gli effetti indesiderati che possono presentarsi nell'immediato. Se nota la comparsa di effetti indesiderati che possono essere legati alla somministrazione di IDELVION, dovrà interrompere le somministrazioni (vedere anche paragrafi 2 e 4).

Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, consulti il medico o il farmacista o l'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i farmaci, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Contatti il medico immediatamente:

- se nota sintomi di reazioni allergiche (vedere sotto)
- se nota che il medicinale non funziona più correttamente

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i medicinali contenenti fattore IX:

- Reazioni di ipersensibilità di tipo allergico sono possibili (non comuni) e possono includere i seguenti sintomi: orticaria, eruzione cutanea (orticaria generalizzata), costrizione toracica, respiro sibilante, bassa pressione sanguigna (ipotensione) ed anafilassi (seria reazione allergica che causa gravi difficoltà respiratorie o capogiri). In questi casi, interrompere immediatamente l'assunzione del medicinale e contattare il medico.
- Inibitori: il medicinale non funziona più correttamente (sanguinamento continuo). È possibile che si sia sviluppato un inibitore (anticorpo neutralizzante) contro il fattore IX (frequenza non nota), nel qual caso il fattore IX non agisce più correttamente. In questi casi, interrompere immediatamente l'assunzione del medicinale e contattare il medico.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati **comunemente** con IDELVION (possono colpire 1 persona su 10):

- Cefalea
- Reazioni in sede di iniezione

- Capogiri

I seguenti effetti indesiderati si sono presentati **non comunemente** (possono colpire 1 persona su 100):

- Eruzione cutanea
- Eczema

### **Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi nei bambini sono gli stessi degli adulti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, anche non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista o l'infermiere. È possibile, inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, si può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare IDELVION**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, indicata sull'etichetta e sulla scatola.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Non congelare.
- Conservi il flaconcino nella confezione esterna, al fine di proteggerlo dalla luce.
- Il medicinale ricostituito deve preferibilmente essere usato immediatamente.
- Se il medicinale ricostituito non viene somministrato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene IDELVION**

Il principio attivo è il seguente:

250 UI per flaconcino; dopo la ricostituzione con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione contiene 100 UI/ml di albutrepenonacog alfa.

500 UI per flaconcino; dopo la ricostituzione con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione contiene 200 UI/ml di albutrepenonacog alfa.

1000 UI per flaconcino; dopo la ricostituzione con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione contiene 400 UI/ml di albutrepenonacog alfa.

2000 UI per flaconcino; dopo la ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione contiene 400 UI/ml di di albutrepenonacog alfa.

3500 UI per flaconcino; dopo la ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione contiene 700 UI/ml di di albutrepenonacog alfa.

Gli altri componenti sono i seguenti:

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

Vedere l'ultimo capoverso del paragrafo 2.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

### **Come si presenta IDELVION e contenuto della confezione**

IDELVION si presenta sotto forma di polvere di colore da giallo pallido a bianco e viene fornito con acqua per preparazioni iniettabili come solvente.

La soluzione ricostituita appare da trasparente a lievemente opalescente, da gialla a incolore, ovvero controluce può essere luminosa ma non deve contenere particelle visibili.



## Presentazioni

Una confezione da 250, 500 o 1000 UI contenente:

- 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

Una confezione da 2000 o 3500 UI contenente:

- 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.

### **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore**

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

Per qualsiasi informazione su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

#### **Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

#### **България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

#### **Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

#### **Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 702 137 233

#### **Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel.: +36 1 213 4290

#### **Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

#### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

#### **Deutschland**

CSL Behring GmbH

#### **Nederland**

CSL Behring BV

Tel: +49 69 30584437

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**España**

CSL Behring S.A.  
Tel: +34 933 67 1870

**France**

CSL Behring S.A.  
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

**Hrvatska**

Marti Farm d.o.o.  
Tel: +385 1 5588297

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39 02 34964 200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Polska**

CSL Behring Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 213 22 65

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**

Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 0171

**Slovenija**

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji  
Tel:+ 386 41 42 0002

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 421 911 653 862

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB  
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom(Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

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

-----  
**Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

**Posologia**

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza del fattore IX, dalla sede ed estensione del sanguinamento 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 prodotti a base di fattore IX. L'attività plasmatica del fattore IX viene espressa in percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (secondo uno standard internazionale per il fattore IX nel plasma).

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

#### Trattamento 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 l'attività del fattore IX nel plasma di circa 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 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 grave. La dose appropriata sarebbe  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$ .
2. Una dose di 1000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 25 kg dovrebbe dar luogo a un livello post-iniezione del fattore IX pari a  $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl per UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$  (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 grave. La dose appropriata sarebbe  $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$ .
4. Una dose di 2000 UI di IDELVION, somministrata a un paziente di 80 kg dovrebbe dar luogo a un livello del picco post-iniezione del fattore IX pari a  $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl per UI/kg)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ UI/dl}$  (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 che segue può essere utilizzata come guida per la posologia in caso di sanguinamento e di intervento chirurgico:

<b>Gradi di emorragia / Tipo di intervento chirurgico</b>	<b>Livello del fattore IX richiesto (%) (UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle Dosi (ore) / Durata della Terapia (giorni)</b>
-----------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

<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 dei sanguinamenti. Dose di mantenimento dopo 24 – 72 ore in caso di ulteriori segni di sanguinamento.
<u>Emorragie gravi</u> Emorragie a rischio di morte, 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 dentali senza complicazioni	50–80 (pre- e post-operatorio)	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 post-operatorio)	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 affetti da emofilia B grave, la dose abituale per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti 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 ad 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 rendersi 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. Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, le raccomandazioni posologiche sono le stesse che per gli adulti (vedere sopra).

### **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Inibitori

Dopo ripetuti trattamenti con medicinali contenenti fattore IX della coagulazione umana, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori), i quali devono essere quantificati in Unità Bethesda (UB), usando appropriati controlli biologici.

In letteratura sono descritti casi in cui si è dimostrata una correlazione fra la comparsa di inibitori del fattore IX e reazioni allergiche. Per questo motivo, i pazienti che manifestano reazioni allergiche devono essere sottoposti ad analisi per la presenza di inibitori. Bisogna sottolineare che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere a più alto rischio di anafilassi in seguito a somministrazioni successive di fattore IX.

#### Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, è consigliabile un'appropriata 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 una correzione 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 parziale attivata (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 un 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 particolare quando si cambiano il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

\* \* \*