

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KIOVIG 100 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un ml contiene:

Immunoglobulina umana normale100 mg
(purezza almeno del 98% IgG)

Ogni flaconcino da 10 ml contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale
Ogni flaconcino da 25 ml contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale
Ogni flaconcino da 50 ml contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale
Ogni flaconcino da 100 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale
Ogni flaconcino da 200 ml contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale
Ogni flaconcino da 300 ml contiene: 30 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1 \geq 56,9%
IgG2 \geq 26,6%
IgG3 \geq 3,4%
IgG4 \geq 1,7%

Il contenuto massimo di IgA è 140 microgrammi/ml.

Prodotta dal plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

La soluzione è limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0–18 anni) in caso di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con produzione anticorpale compromessa (vedere paragrafo 4.4).
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti che soffrono di infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e **specificata con insufficienza anticorpale specifica accertata(PSAF)*** o livelli sierici di IgG <4 g/l.

*PSAF = incapacità di incrementare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG a seguito di vaccinazione pneumococcica con antigene polisaccaridico e polipeptidico.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0–18 anni) in caso di:

- Trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di un intervento chirurgico per correggere la conta delle piastrine.
- Sindrome di Guillain Barré.
- Malattia di Kawasaki (in associazione con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata da un medico con esperienza nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

In terapia sostitutiva, la dose deve essere adattata alle esigenze specifiche di ciascun paziente, le quali sono dettate dalla farmacocinetica e dalla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

Gli schemi posologici descritti di seguito sono forniti come linea guida.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Lo schema posologico deve raggiungere una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 5–6 g/L. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia perché si raggiunga l'equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose iniziale consigliata è di 0,4–0,8 g/kg in somministrazione unica, seguita da almeno 0,2 g/kg ogni tre-quattro settimane.

La dose necessaria per raggiungere una concentrazione minima di 5–6 g/L è dell'ordine di 0,2–0,8 g/kg/mese. L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario varia da 3 a 4 settimane.

È necessario misurare e valutare le concentrazioni minime di IgG insieme all'incidenza di infezione. Per ridurre la frequenza di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare la dose e raggiungere concentrazioni minime più elevate.

Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica, che non hanno risposto all'antibioticoterapia profilattica; ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococco; AIDS congenito e infezioni batteriche ricorrenti.

La dose consigliata è di 0,2–0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane.

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1.)

La dose raccomandata è di 0,2–0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati unitamente all'incidenza di infezioni. Se necessario il dosaggio deve essere modificato per ottenere una protezione ottimale contro le infezioni, potrebbe essere necessario un aumento del dosaggio in pazienti con infezione persistente; una riduzione del dosaggio può essere presa in considerazione quando il paziente rimane libero da infezione.

Ipogammaglobulinemia in pazienti a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose consigliata è di 0,2–0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane. Le concentrazioni minime devono essere mantenute superiori a 5 g/l.

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due tipi di regimi di trattamento alternativi:

- 0,8–1 g/kg somministrato il giorno 1; questa dose può essere ripetuta ogni 3 giorni;
- 0,4 g/kg ogni giorno per due-cinque giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

0,4 g/kg/di per 5 giorni (possibile ripetizione del dosaggio in caso di recidiva).

Malattia di Kawasaki

Somministrare 2 g/kg in dose singola. È necessario trattare contemporaneamente i pazienti con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

Dose iniziale: 2 g/kg suddivisa in 2-5 giorni consecutivi

Dosi di mantenimento:

1 g/kg in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo ogni ciclo; se non si osserva alcun effetto dopo 6 mesi, il trattamento deve essere interrotto.

Se il trattamento è efficace, la somministrazione a lungo termine deve essere soggetta alla discrezione del medico in base alla risposta del paziente e alla risposta di mantenimento. È possibile che il dosaggio e gli intervalli debbano essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2 g/kg somministrata per 2–5 giorni consecutivi.

Dose di mantenimento: 1 g/kg ogni 2–4 settimane o 2 g/kg ogni 4–8 settimane

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo ogni ciclo; se dopo 6 mesi non si osserva alcun effetto, il trattamento deve essere interrotto.

Se il trattamento è efficace, un trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico in base alla risposta del paziente e alla risposta di mantenimento. La dose e gli intervalli potrebbero richiedere un adattamento in base al decorso individuale della malattia

Le dosi raccomandate sono riepilogate nella tabella che segue:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva in sindromi da immunodeficienza primaria	dose iniziale: 0,4–0,8 g/kg dose di mantenimento: 0,2–0,8 g/kg	ogni 3–4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 5–6 g/l

Terapia sostitutiva in sindromi da immunodeficienza secondaria	0,2–0,4 g/kg	ogni 3–4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 5–6 g/l
AIDS congenito	0,2–0,4 g/kg	ogni 3–4 settimane
Ipogammaglobulinemia (< 4 g/l) in pazienti a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche	0,2–0,4 g/kg	ogni 3–4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG superiore a 5 g/l
<u>Immunomodulazione:</u>		
Trombocitopenia immune primaria	0,8–1 g/kg oppure 0,4 g/kg/dì	giorno 1, con possibilità di ripetizione una volta entro 3 giorni per 2–5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/dì	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/kg	in una sola dose in associazione con acido acetilsalicilico
Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	dose iniziale: 2 g/kg dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nell' arco di 2-5 giorni ogni 3 settimane nell' arco di 1-2 giorni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	dose iniziale: 2 g/kg dose di mantenimento: 1 g/kg o 2 g/kg	somministrata nell'arco di 2–5 giorni ogni 2–4 settimane o ogni 4–8 settimane nell'arco di 2-5 giorni

Popolazione pediatrica

La posologia dei bambini e degli adolescenti (0–18 anni) non è diversa da quella degli adulti, poiché la posologia per ogni indicazione è fornita per peso corporeo e viene regolata in base agli esiti clinici delle condizioni suddette.

Insufficienza epatica

Non ci sono evidenze disponibili per richiedere un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Nessun aggiustamento della dose se non clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Nessun aggiustamento della dose se non clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per via endovenosa.

L'immunoglobulina umana normale deve essere somministrata per via endovenosa a una velocità iniziale di 0,5 ml/kg PC/ora per 30 minuti. Se ben tollerata (vedere paragrafo 4.4), la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino a un massimo di 6 ml/kg PC/ora. I dati clinici ricavati da un numero limitato di pazienti confermano che i pazienti adulti affetti da PID possono tollerare una velocità di infusione fino a 8 ml/kg PC/ora. Per ulteriori precauzioni di impiego, vedere il paragrafo 4.4.

Nel caso in cui sia necessario provvedere alla diluizione prima della infusione, KIOVIG può essere diluito con una soluzione di glucosio al 5% per arrivare ad una concentrazione finale di 50 mg/ml (immunoglobulina al 5%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Qualsiasi evento avverso correlato all'infusione deve essere trattato riducendo la velocità di infusione o interrompendo l'infusione stessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipersensibilità a immunoglobuline umane, in particolare in pazienti che presentano anticorpi contro IgA.

Pazienti con carenza selettiva di IgA che hanno sviluppato anticorpi contro le IgA, poiché la somministrazione di un prodotto contenente IgA può provocare anafilassi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni all'infusione

Alcune reazioni avverse severe (per es., mal di testa, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, lombalgia, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. Seguire con attenzione la velocità di infusione consigliata nel paragrafo 4.2. I pazienti devono essere strettamente monitorati e osservati attentamente per verificare la presenza di sintomi durante il periodo di infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza:

- in caso di velocità di infusione elevata
- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o quando trascorre un periodo di tempo lungo dalla precedente infusione.
- in pazienti con infezioni non trattate o con infiammazione cronica sottostante.

Precauzioni per l'uso

È spesso possibile evitare potenziali complicazioni verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale iniettando inizialmente il prodotto lentamente (0,5 ml/kg PC/ora);
 - vengano monitorati attentamente per rilevare eventuali sintomi durante il periodo di infusione.
- In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti provenienti da un trattamento con un altro prodotto IVIg o per i quali è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione devono essere monitorati in ospedale durante la prima infusione e durante la prima ora dal termine della stessa, per rilevare potenziali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Per tutti i pazienti la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg,

- monitoraggio delle urine,
- monitoraggio dei livelli di creatinina sierica,
- monitoraggio dei segni e dei sintomi di trombosi,
- valutazione della viscosità ematica in pazienti a rischio di iperviscosità,
- non utilizzo concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5).

In caso di reazione avversa deve essere ridotta la velocità di somministrazione o deve essere interrotta l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa.

Se è necessaria una diluizione di KIOVIG a concentrazioni inferiori per i pazienti affetti da diabete mellito, può essere necessario riconsiderare l'uso di una soluzione di glucosio al 5% per la diluizione.

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

L'anafilassi si può sviluppare in pazienti

- con livelli di IgA non rilevabili che hanno anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato un trattamento precedente con immunoglobuline umane normali

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

Tromboembolia

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume correlata a un aumento relativo della viscosità ematica in seguito all'elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Si deve prestare una particolare attenzione nella prescrizione e infusione di IVIg in pazienti obesi e con fattori di rischio pre-esistenti di eventi trombotici (quali storia di aterosclerosi fattori multipli di rischio cardiovascolare, età avanzata, gittata cardiaca insufficiente, ipertensione, uso di estrogeni, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con trombofilia acquisita o congenita, disordini da ipercoagulazione, pazienti immobilizzati per periodi prolungati, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con disturbi che provocano l'incremento della viscosità ematica, pazienti con cateteri vascolari a permanenza e pazienti trattati con alte dosi e infusione rapida).

In pazienti che ricevono la terapia con IVIg si possono verificare iperproteinemia, aumento della viscosità del siero e successiva pseudoiponatremia relativa. Questi eventi devono essere valutati dai medici, perché l'inizio di un trattamento per la cura dell'iponatremia reale (cioè, la riduzione di acqua libera nel siero) in questi pazienti può portare a un ulteriore aumento della viscosità del siero e a una possibile predisposizione agli eventi tromboembolici.

Nei pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili.

Insufficienza renale acuta

Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in pazienti che seguono una terapia con IVIg. Questi includono insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta, nefropatia tubulare prossimale e nefrosi osmotica. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati dei fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, farmaci nefrotossici concomitanti, età superiore a 65 anni, sepsi, iperviscosità e paraproteinemia.

I parametri renali devono essere valutati prima dell'infusione di IVIg, in particolare in pazienti ritenuti potenzialmente a rischio di sviluppare insufficienza renale acuta e di nuovo a intervalli appropriati.

Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità di infusione e alla dose praticabile minime. In caso di insufficienza renale, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con IVIg.

Sebbene questi episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati che contengono vari eccipienti, quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, è opportuno prendere in considerazione l'uso di prodotti IVIg che non contengono questi eccipienti. KIOVIG non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che hanno ricevuto IVIg (incluso KIOVIG) sono stati riportati casi di edema polmonare acuto non cardiogenico (traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione, *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI) Il TRALI è caratterizzato da ipossia severa, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi di TRALI si sviluppano tipicamente durante la trasfusione o entro 6 ore dalla stessa, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i pazienti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere immediatamente interrotta in caso di reazioni avverse polmonari. Il TRALI è una condizione potenzialmente fatale che richiede una gestione immediata in terapia intensiva.

Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata riportata sindrome da meningite asettica (*Aseptic Meningitis Syndrome*, AMS) in combinazione con il trattamento con IVIg. La sindrome in genere inizia dopo un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dal trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dL. L'AMS può verificarsi più frequentemente in combinazione con alte dosi di trattamento con IVIg (2 g/kg).

I pazienti che mostrano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a un esame neurologico approfondito, che includa studi del liquido cerebrale spinale, per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato alla remissione dell'AMS entro alcuni giorni senza sequele.

Dati successivi all'immissione sul mercato di KIOVIG non hanno evidenziato una chiara correlazione tra AMS e KIOVIG ad alte dosi. Incidenze superiori di AMS sono state osservate nelle donne.

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento *in vivo* degli eritrociti con le immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e raramente l'emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi secondariamente alla terapia con prodotti IVIg a causa del maggior sequestro di eritrociti (RBC). I contenitori di IVIg devono essere controllati per l'eventuale presenza di segni e sintomi clinici di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia / Leucopenia

Una diminuzione transitoria della conta dei neutrofili e/o episodi di neutropenia, a volte severi, sono stati riportati dopo il trattamento con IVIg. Questo si verifica in genere entro poche ore o pochi giorni dopo la somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7-14 giorni.

Interferenza con test sierologici

Dopo l'infusione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue di un paziente può portare a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi ad antigeni eritrocitari, ad esempio A, B e D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, per esempio il test dell'antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto).

La somministrazione di KIOVIG può portare a risultati falsi positivi dei test dipendenti dal rilevamento di beta-D-glucani per la diagnosi di micosi. Ciò può perdurare nelle settimane successive all'infusione del prodotto.

Agenti trasmissibili

KIOVIG è prodotto a partire dal plasma umano. Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei lotti di plasma per individuare l'eventuale presenza di marker di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus con capsidi lipidici quali HIV, HBV e HCV e per i virus privi di capsidi lipidici HAV e parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti relative alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con immunoglobuline e si presume inoltre che il contenuto di anticorpi contribuisca in modo notevole alla sicurezza virale.

È fortemente consigliato che, ogni volta che KIOVIG viene somministrato a un paziente, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati per mantenere un legame tra il paziente e il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Non esistono rischi specifici per la popolazione pediatrica riguardo a qualsiasi evento avverso suddetto. I pazienti pediatrici possono essere più sensibili al sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.9).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo minimo di 6 settimane e un periodo massimo di 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione del prodotto, deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con vaccini con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, tale compromissione può persistere fino ad 1 anno. Pertanto, è necessario controllare lo stato degli anticorpi nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo.

La diluizione di KIOVIG con una soluzione di glucosio al 5% può portare all'aumento dei livelli di glucosio nel sangue.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate si applicano sia ad adulti che ai bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale per l'utilizzo in gravidanza in trial clinici controllati, pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza e alle madri che allattano. Si è osservato che i prodotti IVIg attraversano la placenta in modo crescente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non siano attesi effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline vengono secrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato dai patogeni che hanno una porta di accesso a livello della mucosa. Non si prevedono effetti negativi sul neonato/bambino allattato.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono attesi effetti dannosi sulla fertilità.

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

La capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere alterata da alcune reazioni avverse associate a KIOVIG. I pazienti che sperimentano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Occasionalmente sono state rilevate reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e modesta lombalgia.

Raramente le immunoglobuline umane normali causano un brusco abbassamento della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità a una precedente somministrazione.

Con la somministrazione di immunoglobuline umane normali sono stati osservati casi di meningite asettica reversibile e rari casi di reazioni cutanee temporanee (compreso lupus eritematoso cutaneo – frequenza non nota). Sono state osservate reazioni emolitiche reversibili in pazienti, soprattutto di gruppo sanguigno A, B e AB. In casi rari si può verificare anemia emolitica che richiede trasfusione dopo terapia con IVIg a dose elevata (vedere anche paragrafo 4.4).

E' stato osservato un aumento del livello sierico della creatinina e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, e trombosi venose profonde.

Casi di lesione polmonare acuta correlata a trasfusione (TRALI)

Tabella delle reazioni avverse

Le tabelle seguenti sono state stilate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC, Classificazione per sistemi e organi, e livello termine preferito). La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate durante le sperimentazioni cliniche e la Tabella 2 mostra le AR osservate dopo l'immissione in commercio.

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

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

Tabella 1		
Frequenza delle reazioni avverse (ADR) – in studi clinici con KIOVIG		
Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Bronchiti, nasofaringiti	Comune
	Sinusite cronica, micosi, infezioni, infezioni renali, sinusite, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie, infezioni batteriche delle vie urinarie, meningite asettica	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, linfadenopatia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, reazione anafilattica	Non comune
Patologie endocrine	Disfunzione tiroidea	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia, ansietà	Comune
	Irritabilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro, emicrania, parestesia, ipoestesia	Comune
	Amnesia, disartria, disgeusia, disturbo dell'equilibrio, tremore	Non comune
Patologie dell'occhio	Congiuntiviti	Comune
	Dolore oculare, esoftalmo	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini, versamento dell'orecchio medio	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione	Molto comune
	Arrossamento	Comune
	Sensazione di freddo alle estremità, flebiti	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, rinorrea, asma, congestione nasale, dolore orofaringeo, dispnea	Comune
	Edema orofaringeo	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia	Comune
	Distensione addominale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Molto comune
	Contusione, prurito, orticaria, dermatite, eritema	Comune
	Angioedema, orticaria acuta, sudore freddo, reazione di fotosensibilità, sudorazione notturna, iperidrosi	Non comune

Tabella 1		
Frequenza delle reazioni avverse (ADR) – in studi clinici con KIOVIG		
Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale, artralgia, dolore alle estremità, mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare	Comune
	Contrazione muscolare	Non comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni locali (per es., dolore/gonfiore/reazione/prurito in sede di infusione), piressia, affaticamento	Molto Comune
	Brividi, edema, malattia simil-influenzale, fastidio al torace, dolore toracico, astenia, malessere, irrigidimenti	Comune
	Costrizione toracica, sensazione di calore, sensazione di bruciore, edema	Non comune
Esami diagnostici	Aumento del livello di colesterolo nel sangue, aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia, diminuzione del numero di globuli bianchi, aumento dell'alanina amminotransferasi, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione del numero di globuli rossi, aumento della frequenza respiratoria	Non comune

Tabella 2		
Reazioni avverse (AR) dopo l'immissione in commercio		
Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Attacco ischemico transitorio, accidente cerebrovascolare	Non nota
Patologie cardiache	Infarto miocardico	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione, trombosi venosa profonda	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Embolia polmonare, edema polmonare	Non nota
Esami diagnostici	Test di Coombs diretto positivo, saturazione di ossigeno diminuita	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione	Non nota

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Contrazione muscolare e debolezza muscolare sono state riportate solo in pazienti affetti da MMN.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono identici a quelli negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Per le informazioni sulla sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio porta al sovraccarico idrico e a iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, inclusi pazienti anziani o pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I bambini di età inferiore a 5 anni possono essere particolarmente sensibili al sovraccarico di volume. Pertanto, per questa popolazione si deve calcolare con attenzione il dosaggio. Inoltre, i bambini affetti da malattia di Kawasaki sono a rischio particolarmente alto a causa della compromissione cardiaca sottostante, pertanto si devono controllare attentamente la dose e la velocità di somministrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per somministrazione endovascolare, codice ATC: J06BA02

L'immunoglobulina umana normale contiene principalmente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Viene di solito preparata da plasma ottenuto da non meno di 1.000 donazioni. Ha una distribuzione di sottoclassi di immunoglobulina G quasi proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale consentono di ripristinare livelli di immunoglobuline G anomalmente bassi riportandoli a valori normali.

Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è ben chiaro, ma include effetti immunomodulatori.

Popolazione pediatrica

Non esistono differenze teoriche o osservate nell'azione delle immunoglobuline sui bambini rispetto agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'immunoglobulina umana normale risulta immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo la somministrazione per via endovenosa. Questa si distribuisce in modo relativamente rapido tra plasma e liquido extravascolare e, dopo circa 3–5 giorni, si raggiunge l'equilibrio tra i compartimenti intra ed extravascolare.

I parametri farmacocinetici per KIOVIG sono stati determinati nei due Studi Clinici in pazienti con immunodeficienza primaria effettuati in Europa e negli USA. In questi studi sono stati trattati in totale 83 soggetti di almeno 2 anni di età con dosi da 300 a 600 mg/kg peso corporeo ogni 21–28 giorni per 6–12 mesi. L'emivita mediana delle IgG dopo la somministrazione di KIOVIG è stata di 32,5 giorni. Tale emivita può variare da paziente a paziente, in particolare in caso di immunodeficienza primaria. I parametri farmacocinetici per il prodotto sono riepilogati nella tabella che segue. Tutti i parametri sono stati analizzati separatamente per i tre gruppi di età, bambini (sotto

ai 12 anni, n=5), adolescenti (13–17 anni, n=10) e adulti (sopra ai 18 anni di età, n=64). I valori ottenuti negli studi sono confrontabili ai parametri riportati per altre immunoglobuline umane.

Riepilogo dei parametri farmacocinetici di KIOVIG						
Parametro	Bambini (≤12 anni)		Adolescenti (13–17 anni)		Adulti (≥18 anni)	
	Mediana	95% IC*	Mediana	95% IC*	Mediana	95% IC*
Emivita terminale (giorni)	41,3	20,2–86,8	45,1	27,3–89,3	31,9	29,6–36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (concentrazione minima)	2,28	1,72–2,74	2,25	1,98–2,64	2,24	1,92–2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (concentrazione massima)	4,44	3,30–4,90	4,43	3,78–5,16	4,50	3,99–4,78
Recupero <i>in vivo</i> (%)	121	87–137	99	75–121	104	96–114
Recupero incrementale (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70–2,60	2,09	1,78–2,65	2,17	1,99–2,44
AUC _{0–21d} (g·h/dl) (area sotto la curva)	1,49	1,34–1,81	1,67	1,45–2,19	1,62	1,50–1,78

*IC= intervallo di confidenza

IgG e i complessi di IgG vengono metabolizzati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono componenti normali del corpo umano.

La sicurezza di KIOVIG è stata dimostrata in diversi studi non clinici. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e tossicità.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione in animali non sono praticabili a causa di induzione e interferenza da parte di anticorpi che si sviluppano verso proteine eterologhe. Dal momento che dall'esperienza clinica non si evince un potenziale carcinogenico delle immunoglobuline, non è stato condotto alcuno studio sperimentale in specie eterogenee.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Se è necessaria una diluizione a concentrazioni più basse, si raccomanda di usare il prodotto subito dopo la diluizione. La stabilità di KIOVIG dopo la diluizione con soluzione di glucosio al 5% ad una concentrazione finale di 50 mg/ml (5%) di immunoglobuline è stata dimostrata per 21 giorni a 2° C–8° C oltre che a 28° C–30° C, tuttavia questi studi non hanno incluso la contaminazione microbica e gli aspetti di sicurezza.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

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

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 25, 50, 100, 200 o 300 ml di soluzione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (bromobutile).
Confezioni da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le presentazioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Nel caso in cui sia necessaria la diluizione, si raccomanda una soluzione di glucosio al 5%. Per ottenere una soluzione di immunoglobuline di 50 mg/ml (5%), è necessario diluire 100 mg/ml di KIOVIG (10%) con una uguale quantità di soluzione di glucosio. Si raccomanda di ridurre al minimo il rischio di contaminazione microbica durante la diluizione.

Il prodotto deve essere sottoposto a ispezione visiva per rilevare eventuale particolato o decolorazione prima della somministrazione. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o di colore giallo chiaro. Le soluzioni torbide o che presentano depositi non devono essere somministrate.

KIOVIG deve essere somministrato solo per via endovenosa. Non sono state valutate altre modalità di somministrazione.

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

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria

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

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 gennaio 2006

Data del rinnovo più recente: 06 dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI / IN CIRCOSTANZE
ECCEZIONALI**

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

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

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

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non pertinente.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Non pertinente.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI / IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco