

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intratect 50 g/l soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IgIV)

Un ml contiene:

immunoglobulina umana normale 50 mg (purezza con almeno il 96% di IgG)

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene: 1 g

Ciascun flaconcino da 50 ml contiene: 2,5 g

Ciascun flaconcino da 100 ml contiene: 5 g

Ciascun flaconcino da 200 ml contiene: 10 g

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

Il contenuto massimo di IgA è di 900 microgrammi/ml.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo pallido.

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 compromissione della produzione anticorpale
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e **documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF)*** o livello sierico di IgG < 4 g/l

* PSAF= mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco

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

- trombocitopenia immune primaria (*primary immune thrombocytopenia*, ITP), nei pazienti a rischio elevato di sanguinamenti o prima di un intervento chirurgico per correggere la conta delle piastrine
- sindrome di Guillain Barré
- malattia di Kawasaki (assieme ad acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 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 sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema terapeutico dipendono dall'indicazione terapeutica.

Può essere necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in relazione alla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

Gli schemi di trattamento riportati di seguito sono forniti come linea guida.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Lo schema di trattamento deve essere tale da garantire un livello minimo di IgG (misurato prima della infusione successiva) di almeno 6,0 g/l o trovarsi entro l'intervallo di riferimento normale per l'età della popolazione. Dopo l'inizio della terapia sono necessari da tre a sei mesi per ottenere l'equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose di partenza raccomandata è di 0,4-0,8 g/Kg in unica somministrazione, seguita da almeno 0,2 g/Kg somministrati ogni 3-4 settimane.

La dose necessaria per ottenere un livello minimo di IgG di 6 g/l è dell'ordine di 0,2-0,8 g/Kg/ mese. Una volta raggiunto il livello di equilibrio (steady state) l'intervallo di dosaggio varia tra le 3 e le 4 settimane.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati assieme all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare il dosaggio e avere come obiettivo livelli minimi più elevati.

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)

La dose raccomandata è di 0,2-0,4 g/Kg ogni 3-4 settimane.

I livelli minimi di IgG vanno misurati e determinati in connessione con l'incidenza di infezioni. La dose va aggiustata come necessario per raggiungere una protezione ottimale contro le infezioni ed un aumento può essere necessario nei pazienti con infezione persistente; una riduzione della dose può essere presa in considerazione se il paziente rimane libero da infezioni.

Trombocitopenia immune primaria

Ci sono due schedule di trattamento alternative:

- 0,8-1 g/Kg somministrati il primo giorno; questa dose può essere ripetuta per una volta entro tre giorni
- 0,4 g/Kg somministrati ogni giorno per 2-5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barrè

0,4 g/Kg/al giorno per 5 giorni (possibile ripetizione della somministrazione in caso di recidiva).

Malattia di Kawasaki

Devono essere somministrati 2,0 g/Kg in dose singola. I pazienti devono ricevere un trattamento concomitante con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

Dosi di mantenimento: 1 g/kg in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine è a discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e della risposta al mantenimento. Può essere necessario adattare il dosaggio e gli intervalli di somministrazione in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2g/kg somministrati in 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 sospeso.

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine è a discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e della risposta di mantenimento. Può essere necessario adattare il dosaggio e gli intervalli di somministrazione in base al decorso individuale della malattia.

Le dosi raccomandate sono riassunte nella tabella seguente:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia di sostituzione		
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
Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)	0,2-0,4 g/Kg	ogni 3-4 settimane
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia immune primaria	0,8-1,0 g/Kg oppure 0,4 g/Kg/die	al primo giorno, possibilmente da ripetere una sola volta entro tre giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/Kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/Kg	in una dose singola in associazione con l'acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi suddivise in 2-5 giorni ogni 3 settimane in 1-2 giorni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg oppure 2 g/kg	in 2-5 giorni consecutivi ogni 2-4 settimane oppure ogni 4-8 settimane in 2-5 giorni

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, poiché per ciascuna indicazione essa dipende dal peso corporeo e viene aggiustata in base all'esito clinico delle condizioni sopra menzionate.

Insufficienza epatica

Non è disponibile evidenza delle necessità di un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Intratect deve essere somministrato per infusione endovenosa, ad una velocità iniziale di non più di 1,4 ml/Kg/ora per 30 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione.

Se ben tollerato, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,9 ml/Kg/ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4 e 6.1).

Pazienti con deficit selettivo IgA che hanno sviluppato anticorpi anti IgA, in quanto la somministrazione di un prodotto contenente IgA può causare anafilassi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Precauzioni d'uso

Le potenziali complicanze possono essere evitate assicurandosi che i pazienti:

- non siano sensibili alle immunoglobuline umane normali, somministrando all'inizio il prodotto lentamente (1,4 ml/kg/ora corrispondenti a 0,023 ml/Kg/min),
- siano attentamente monitorati per evidenziare la comparsa di eventuali sintomi durante il periodo di infusione. In particolare i pazienti a cui vengono somministrate immunoglobuline umane normali per la prima volta, i pazienti già trattati in precedenza con un'altra immunoglobulina endovena o quando è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione devono essere monitorati in ospedale durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, in modo da evidenziare potenziali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IgIV richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IgIV
- monitoraggio della escrezione urinaria
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- esclusione dell'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5)

In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa.

Reazione all'infusione

Determinate reazioni avverse (es. mal di testa, vampate, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, lombalgia, nausea, e ipotensione arteriosa) possono essere correlate alla velocità di infusione. Osservare strettamente la velocità di infusione raccomandata, riportata al paragrafo 4.2. I pazienti vanno strettamente monitorati e attentamente osservati, alla ricerca di qualsiasi sintomo durante il periodo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono comparire più frequentemente

- nei pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta o, in rari casi, se il prodotto con immunoglobulina umana normale viene cambiato oppure se c'è stato un lungo intervallo dalla precedente infusione
- nei pazienti con un'infezione non trattata o un'inflammatione cronica di base

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

Si può sviluppare un'anafilassi nei pazienti

- con IgA non rilevabili che hanno anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana normale

In caso di shock, attuare il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

C'è evidenza clinica di un'associazione tra somministrazione di IgIV ed eventi tromboembolici, quali l'infarto del miocardio, gli incidenti cerebrovascolari (compreso l'ictus), l'embolia polmonare e le trombosi venose profonde, che si presume siano correlati a un aumento relativo della viscosità del sangue, determinato dall'elevato afflusso delle immunoglobuline nei pazienti a rischio. La prescrizione e l'infusione di IgIV richiedono prudenza nei pazienti obesi e nei pazienti con fattori di rischio preesistenti di eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o di episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti con severa ipovolemia, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

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

Insufficienza renale acuta

Nei pazienti sottoposti a terapia con IgIV sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, uso concomitante di prodotti medicinali nefrotossici o età superiore ai 65 anni.

Controllare i parametri renali prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti giudicati a rischio potenzialmente aumentato di sviluppo di insufficienza renale acuta, ripetendo il controllo a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IgIV vanno somministrati alla velocità di infusione e alla dose minima praticabili.

In caso di compromissione renale, deve essere presa in considerazione la sospensione delle IgIV.

Mentre le segnalazioni di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono state associate all'uso di molti dei prodotti IgIV autorizzati contenenti vari eccipienti, quali il saccarosio, il glucosio e il maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante corrispondevano a una quota sproporzionata del numero totale. Nei pazienti a rischio, si può prendere in considerazione l'uso di prodotti IgIV che non contengono questi eccipienti. Intratect non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Sindrome da meningite asettica (*aseptic meningitis syndrome, AMS*)

La sindrome da meningite asettica è stata segnalata in associazione al trattamento con IgIV. La sindrome inizia di solito da qualche ora a due giorni dopo il trattamento con IgIV. Le analisi sul liquido cerebrospinale sono frequentemente positive, con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, per la maggior parte della serie granulocitica, e livelli di proteine elevati fino a diverse centinaia di mg/dl. L'AMS può comparire più frequentemente in associazione al trattamento con IgIV a dosi elevate (2 g/kg).

I pazienti che presentano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a un approfondito esame neurologico, che comprenda analisi del CSF, per escludere altre cause di meningite.

La sospensione del trattamento IgIV ha portato alla remissione dell'AMS entro alcuni giorni senza sequele.

Anemia emolitica

I prodotti IgIV possono contenere anticorpi di gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre una adesione di immunoglobuline ai globuli rossi *in vivo*, causando una positività della reazione antiglobulinica diretta (test di Coombs) e, raramente, emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi in seguito alla terapia con IgIV, a causa di un aumentato sequestro dei globuli rossi (GR). I pazienti trattati con IgIV devono essere monitorati per cogliere i segni clinici e i sintomi di un'emolisi. (vedere paragrafo 4.8.)

Neutropenia/Leucopenia

Dopo il trattamento con IVIg, è stata riportata una riduzione transitoria del numero dei neutrofili e/o degli episodi di neutropenia, a volte severi. Ciò compare, di solito, entro ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7 – 14 giorni.

Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg, sono stati descritti casi di edema polmonare acuto non cardiogeno [Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)]. La TRALI è caratterizzata da severa ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione arteriosa. I sintomi di TRALI si sviluppano di solito durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Perciò, i riceventi di IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere immediatamente sospesa in caso di reazioni avverse polmonari. La TRALI è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, che richiede un'immediata gestione in unità di terapia intensiva.

Interferenza con i test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi nei test sierologici. La trasmissione passiva di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per gli anticorpi eritrocitari, ad esempio con il test antiglobulinico diretto (*direct antiglobulin test* DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Le procedure standard finalizzate a prevenire la comparsa di infezioni conseguenti all'uso di farmaci ottenuti da sangue o plasma umani includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei plasma pools per specifici marker di infezione e la inclusione di specifici step produttivi finalizzati a inattivare/rimuovere i virus. Nonostante questo, quando si somministrano farmaci ottenuti da plasma o sangue umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Questo si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure messe in atto sono considerate efficaci nei confronti dei virus incapsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Possono essere invece di efficacia limitata nei confronti dei virus non incapsulati come il virus dell'epatite A e il parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti riguardo l'assenza di trasmissione del virus dell'epatite A e del parvovirus B19 a seguito della somministrazione di immunoglobuline e si pensa che il contenuto in anticorpi dia un importante contributo alla sicurezza virale.

Si raccomanda fortemente, ogni volta che si somministra Intratect ad un paziente, di annotare il nome e il numero di lotto del prodotto in modo da mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze speciali e le precauzioni per l'uso menzionate per gli adulti devono essere tenute presenti anche per la popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini da virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può compromettere per un periodo di almeno sei settimane e fino ad un massimo di tre mesi, l'efficacia di vaccini a base di virus vivi attenuati quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale deve trascorrere un intervallo di tre mesi prima di procedere a vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo questa compromissione può persistere fino a un anno. Di conseguenza si deve controllare il titolo anticorpale dei pazienti trattati con un vaccino per il morbillo.

Diuretici dell'ansa

L'uso concomitante di diuretici dell'ansa deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse interazioni menzionate per gli adulti possano verificarsi anche nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza sull'uso di questo medicinale durante la gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati e quindi deve essere somministrato con cautela alle donne gravide e alle madri che allattano. I prodotti IgIV hanno dimostrato di attraversare la placenta maggiormente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono previsti effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte umano. Non si prevedono effetti negativi sui neonati e i bambini piccoli allattati al seno.

Fertilità

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

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

Intratect può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che presentano delle reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare che queste si risolvano, prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse causate dalle immunoglobuline umane normali (in ordine decrescente di frequenza) comprendono (vedere anche il paragrafo 4.4):

- brividi, mal di testa, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione arteriosa e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili; specialmente nei pazienti di gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede la trasfusione
- (raramente) improvvisa caduta della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha presentato ipersensibilità alla precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di aumentati livelli di creatinina sierica e/o comparsa di insufficienza renale acuta
- casi di lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Per le informazioni di sicurezza riguardanti gli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Sospette reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici completati:

Sono stati condotti tre studi clinici con Intratect (50 g/l): due in pazienti con immunodeficienze primarie (PID) e uno in pazienti con porpora trombocitopenica immune (ITP). Nei due studi PID, complessivamente 68 pazienti sono stati trattati con Intratect (50 g/l) e valutati per quanto riguarda la sicurezza. Il periodo di trattamento è stato rispettivamente di 6 e 12 mesi. Lo studio ITP è stato condotto su 24 pazienti.

Questi 92 pazienti hanno ricevuto in totale 830 infusioni di Intratect (50 g/l), in occasione delle quali si sono registrate complessivamente 51 reazioni avverse al farmaco (ADR).

Con Intratect 100 g/l è stato condotto uno studio clinico su pazienti con PID. Trenta pazienti sono stati trattati con Intratect 100 g/l per un periodo compreso tra 3 e 6 mesi e valutati per la sicurezza. Questi 30 pazienti hanno ricevuto in totale 165 infusioni di Intratect 100 g/l, con un totale di 19 infusioni (11,5%) associate a reazioni avverse al farmaco (ADR).

La maggior parte di queste ADR è stata da lieve a moderata e autolimitantesi. Durante gli studi non sono state osservate ADR gravi.

La tabella riportata di seguito è conforme alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate secondo la convenzione seguente: 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).

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli studi clinici con Intratect (50 g/l), indicazioni PID e ITP (Le frequenze sono calcolate sulle infusioni somministrate (n=830) e i pazienti trattati (n=92) rispettivamente).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa (Termine MeDRA preferito (PT))	Frequenza in base alle infusioni somministrate (n=830)	Frequenza in base ai pazienti trattati (n=92)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi (lieve)	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Molto comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione, tromboflebite superficiale	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore gastrointestinale	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema papuloso	Non comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune	Molto comune
	Brividi, sensazione di calore	Non comune	Comune
Esami diagnostici	Temperatura corporea aumentata, test di Coombs (indiretto e diretto) positivo	Non comune	Comune

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli studi clinici con Intratect 100 g/l, indicazione PID (Le frequenze sono calcolate sulle infusioni somministrate (n=165) e i pazienti trattati (n=30) rispettivamente).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa (Termini MeDRA preferito (PT))	Frequenza in base alle infusioni somministrate (n=165)	Frequenza in base ai pazienti trattati (n=30)
Disturbi del sistema immunitario	Reazione relativa all'infusione	Comune	Comune
	Ipersensibilità	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Comune
	Disturbi sensoriali	Non comune	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Comune
Patologie vascolari	Iperemia, ipertensione	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dolore cutaneo, eruzione cutanea	Non comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena, dolori ossei	Comune	Comune
	Mialgia	Non comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere	Comune	Molto comune
	Affaticamento, brividi, ipotermia	Non comune	Non comune

Dettagli su ulteriori reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente:

Frequenza: non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie cardiache: angina pectoris

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: rigidità

Disturbi del sistema immunitario: shock anafilattico, reazione allergica

Esami diagnostici: calo della pressione sanguigna

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore dorsale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea NOS

Patologie vascolari: shock

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse riportate per Intratect rientrano nel profilo atteso per le immunoglobuline umane normali.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano come 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può provocare un sovraccarico di fluidi ed iperviscosità in particolare nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti anziani o i pazienti con compromissione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per somministrazione endovenosa. Codice ATC: J06BA02.

Le immunoglobuline umane normali contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro agenti infettivi.

Le immunoglobuline umane normali contengono gli anticorpi della classe IgG presenti nella popolazione normale. Vengono di solito preparate da pool di plasma provenienti da non meno di 1000 donazioni. Posseggono una distribuzione di sottoclassi di immunoglobuline G strettamente proporzionale a quella presente nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale possono riportare a valori normali i livelli patologicamente bassi di immunoglobuline G.

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

Popolazione pediatrica

Si prevede che le proprietà farmacodinamiche nella popolazione pediatrica siano le stesse che negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, le immunoglobuline umane normali sono immediatamente e completamente biodisponibili nella circolazione del ricevente. Esse si distribuiscono in maniera relativamente rapida tra il plasma e i fluidi extravascolari; l'equilibrio tra compartimenti intra ed extra vascolari viene raggiunto, approssimativamente, dopo circa 3-5 giorni.

Intratect ha un'emivita di circa 27 giorni e può variare da paziente a paziente, in particolar modo nell'immunodeficienza primaria.

Le IgG e i loro complessi vengono degradate nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono dei normali costituenti del corpo umano. Non è possibile eseguire i test di tossicità a dose ripetuta e gli studi di tossicità embriofetale a causa dell'induzione e dell'interferenza anticorpale. Gli effetti del medicinale sul sistema immunitario del neonato non sono stati studiati.

Poiché le esperienze cliniche non fanno alcun cenno agli effetti oncogeni e mutageni delle immunoglobuline, gli studi sperimentali, in particolar modo di specie eterologa, non sono considerati necessari.

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 qualsiasi altro prodotto contenente IVIg.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura si raccomanda un utilizzo immediato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare. Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 ml, 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione in flaconcini (vetro tipo II) con tappo (bromobutile) e chiusura (alluminio).

Ogni confezione contiene 1 flaconcino con 20 ml, 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione.

Ogni confezione contiene 3 flaconcini con 200 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o a temperatura corporea prima della somministrazione.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro. Le soluzioni torbide o che presentino depositi non devono essere utilizzate.

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

Biotest Pharma GmbH, Landsteinerstrasse 5, 63303 Dreieich, Germania

Tel.: + 49 6103 801- 0

Fax: + 49 6103 801- 150

Email: mail@biotest.com

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

AIC. N°037240052 “50 g/l soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 20 ml

AIC. N°037240064 “50 g/l soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 50 ml

AIC. N°037240076 “50 g/l soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 100 ml

AIC. N°037240088 “50 g/l soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 200 ml
AIC. N°037240140 “50 g/l soluzione per infusione” 3 flaconcini in vetro da 200 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2006 / Aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intratect 100 g/l soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IgIV)

Un ml contiene:

immunoglobulina umana normale 100 mg (purezza con almeno il 96% di IgG)

Ciascun flaconcino da 10 ml contiene: 1 g

Ciascun flaconcino da 25 ml contiene: 2,5 g

Ciascun flaconcino da 50 ml contiene: 5 g

Ciascun flaconcino da 100 ml contiene: 10 g

Ciascun flaconcino da 200 ml contiene: 20 g

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

Il contenuto massimo di IgA è di 1.800 microgrammi/ml.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo pallido.

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 compromissione della produzione anticorpale
- immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e **documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF)*** o livello sierico di IgG < 4 g/l

* PSAF= mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco

Agenzia Italiana del Farmaco

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

- Trombocitopenia immune primaria (*primary immune thrombocytopenia*, ITP), nei pazienti a rischio elevato di sanguinamenti o prima di un intervento chirurgico per correggere la conta delle piastrine.
- Sindrome di Guillain Barré.
- Malattia di Kawasaki (assieme ad acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 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 sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

Le dosi e lo schema terapeutico dipendono dall'indicazione terapeutica.

Può essere necessario personalizzare le dosi per ciascun paziente in relazione alla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

Gli schemi di trattamento riportati di seguito sono forniti come linea guida.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Lo schema di trattamento deve essere tale da garantire un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 6,0 g/l o trovarsi entro l'intervallo di riferimento normale per l'età della popolazione. Dopo l'inizio della terapia sono necessari da tre a sei mesi per ottenere l'equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose di partenza raccomandata è di 0,4-0,8 g/Kg in unica somministrazione, seguita da almeno 0,2 g/Kg somministrati ogni 3-4 settimane.

La dose necessaria per ottenere un livello minimo di IgG di 6 g/l è dell'ordine di 0,2-0,8 g/Kg/ mese. Una volta raggiunto il livello di equilibrio (steady state) l'intervallo di dosaggio varia tra le 3 e le 4 settimane.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati in connessione all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare il dosaggio e avere come obiettivo livelli minimi più elevati.

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)

La dose raccomandata è di 0,2-0,4 g/kg ogni 3-4 settimane.

I livelli minimi di IgG vanno misurati e determinati in connessione con l'incidenza di infezioni. La dose va aggiustata come necessario per raggiungere una protezione ottimale contro le infezioni ed un aumento può essere necessario nei pazienti con infezione persistente; una riduzione della dose può essere presa in considerazione se il paziente rimane libero da infezioni.

Trombocitopenia immune primaria

Ci sono due schedule di trattamento alternative:

- 0,8-1 g/Kg somministrati il primo giorno; questa dose può essere ripetuta per una volta entro tre giorni
- 0,4 g/Kg somministrati ogni giorno per 2-5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

0,4 g/Kg/al giorno per 5 giorni (possibile ripetizione della somministrazione in caso di recidiva).

Malattia di Kawasaki

Devono essere somministrati 2,0 g/Kg in dose singola. I pazienti devono ricevere un trattamento concomitante con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

Dosi di mantenimento: 1 g/kg in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine è a discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e della risposta al mantenimento. Può essere necessario adattare il dosaggio e gli intervalli di somministrazione in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2 g/kg somministrati in 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 sospeso.

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine è a discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e della risposta di mantenimento. Può essere necessario adattare il dosaggio e gli intervalli di somministrazione in base al decorso individuale della malattia.

Le dosi raccomandate sono riassunte nella tabella seguente:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia di sostituzione		
Sindromi da immunodeficienza primaria	Dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg con dose di mantenimento di: 0,2-0,8 g/Kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)	0,2-0,4 g/Kg	ogni 3-4 settimane
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia immune primaria	0,8-1,0 g/Kg oppure 0,4 g/Kg/die	al primo giorno, possibilmente da ripetere una sola volta entro tre giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/Kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/Kg	in una dose singola in associazione con l'acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demyelinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi suddivise in 2-5 giorni ogni 3 settimane in 1-2 giorni

Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale:	in 2-5 giorni consecutivi
	2 g/kg	
	Dose di mantenimento:	ogni 2-4 settimane
	1 g/kg	
	oppure	oppure
	2 g/kg	ogni 4-8 settimane in 2-5 giorni

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, poiché per ciascuna indicazione essa dipende dal peso corporeo e viene aggiustata in base all'esito clinico delle condizioni sopra menzionate.

Insufficienza epatica

Non è disponibile evidenza della necessità di un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Intratect 100 g/l deve essere somministrato per infusione endovenosa, ad una velocità iniziale di non più di 1,4 ml/Kg/ora per 30 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione.

Se ben tollerato, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,9 ml/Kg/ora.

Terapia sostitutiva:

Nei pazienti che hanno tollerato bene l'infusione alla velocità di 1,9 ml/kg/h, la velocità può essere aumentata gradualmente a 6 ml/kg/h e, se l'infusione è ancora ben tollerata, la velocità può essere ulteriormente aumentata gradualmente fino a un massimo di 8 ml/kg/h.

In linea generale, il dosaggio e la velocità di infusione devono essere adattati alle esigenze individuali del paziente (vedere anche il paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4 e 6.1).

Pazienti con deficit selettivo IgA che hanno sviluppato anticorpi anti IgA, in quanto la somministrazione di un prodotto contenente IgA può causare anafilassi..

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Precauzioni d'uso

Le potenziali complicanze possono essere evitate assicurandosi che i pazienti:

- non siano sensibili alle immunoglobuline umane normali, somministrando all'inizio il prodotto lentamente (1,4 ml/kg/ora corrispondenti a 0,023 ml/Kg/min),
- siano attentamente monitorati per evidenziare la comparsa di eventuali sintomi durante il periodo di infusione. In particolare i pazienti a cui vengono somministrate immunoglobuline umane normali per la prima volta, i pazienti già trattati in precedenza con un'altra immunoglobulina endovena o quando è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione devono essere monitorati in ospedale durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, in modo da evidenziare potenziali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IgIV richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IgIV
- monitoraggio della escrezione urinaria
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- esclusione dell'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5)

In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa.

Reazione all'infusione

Determinate reazioni avverse (es. mal di testa, vampate, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, lombalgia, nausea, e ipotensione arteriosa) possono essere correlate alla velocità di infusione.

Osservare strettamente la velocità di infusione raccomandata, riportata al paragrafo 4.2. I pazienti vanno strettamente monitorati e attentamente osservati, alla ricerca di qualsiasi sintomo durante il periodo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono comparire più frequentemente

- nei pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta o, in rari casi, se il prodotto con immunoglobulina umana normale viene cambiato oppure se c'è stato un lungo intervallo dalla precedente infusione
- nei pazienti con un'infezione non trattata o un'inflammatione cronica di base

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

Si può sviluppare un'anafilassi nei pazienti

- con IgA non rilevabili che hanno anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana normale

In caso di shock, attuare il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

C'è evidenza clinica di un'associazione tra somministrazione di IgIV ed eventi tromboembolici, quali l'infarto del miocardio, gli incidenti cerebrovascolari (compreso l'ictus), l'embolia polmonare e le trombosi venose profonde, che si presume siano correlati a un aumento relativo della viscosità del sangue, determinato dall'elevato afflusso delle immunoglobuline nei pazienti a rischio. La prescrizione e l'infusione di IgIV richiedono prudenza nei pazienti obesi e nei pazienti con fattori di rischio preesistenti di eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o di episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti con severa ipovolemia, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

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

Insufficienza renale acuta

Nei pazienti sottoposti a terapia con IgIV sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, uso concomitante di prodotti medicinali nefrotossici o età superiore ai 65 anni.

Controllare i parametri renali prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti giudicati a rischio potenzialmente aumentato di sviluppo di insufficienza renale acuta, ripetendo il controllo a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IgIV devono essere somministrati alla velocità di infusione e alla dose minima praticabili.

In caso di compromissione renale, deve essere presa in considerazione la sospensione delle IgIV.

Mentre le segnalazioni di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono state associate all'uso di molti dei prodotti IgIV autorizzati contenenti vari eccipienti, quali il saccarosio, il glucosio e il maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante corrispondevano a una quota sproporzionata del numero totale. Nei pazienti a rischio, si può prendere in considerazione l'uso di prodotti IgIV che non contengono questi eccipienti. Intratect 100 g/l non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Sindrome da meningite asettica (*aseptic meningitis syndrome*, AMS)

La sindrome da meningite asettica è stata segnalata in associazione al trattamento con IgIV.

La sindrome inizia di solito da qualche ora a due giorni dopo il trattamento con IgIV. Le analisi sul liquido cerebrospinale sono frequentemente positive, con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, per la maggior parte della serie granulocitica, e livelli di proteine elevati fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS può comparire più frequentemente in associazione al trattamento con IgIV a dosi elevate (2 g/kg).

I pazienti che presentano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a un approfondito esame neurologico, che comprenda analisi del CSF, per escludere altre cause di meningite.

La sospensione del trattamento IgIV ha portato alla remissione dell'AMS entro alcuni giorni senza sequele.

Anemia emolitica

I prodotti IgIV possono contenere anticorpi di gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre una adesione di immunoglobuline ai globuli rossi *in vivo*, causando una positività della reazione antiglobulinica diretta (test di Coombs) e, raramente, emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi in seguito alla terapia con IgIV, a causa di un aumentato sequestro dei globuli rossi (GR). I pazienti trattati con IgIV devono essere monitorati per cogliere i segni clinici e i sintomi di un'emolisi. (vedere paragrafo 4.8.)

Neutropenia/Leucopenia

Dopo il trattamento con IVIg, è stata riportata una riduzione transitoria del numero dei neutrofili e/o degli episodi di neutropenia, a volte severi. Ciò compare, di solito, entro ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7 – 14 giorni.

Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg, sono stati descritti casi di edema polmonare acuto non cardiogeno [Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)]. Una TRALI è caratterizzata da severa ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione arteriosa. I sintomi di TRALI si sviluppano di solito durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Per questo i riceventi di IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere immediatamente sospesa in caso di reazioni avverse polmonari. La TRALI è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, che richiede un'immediata gestione in unità di terapia intensiva.

Interferenza con i test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi nei test sierologici. La trasmissione passiva di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per gli anticorpi eritrocitari, ad esempio con il test antiglobulinico diretto (*direct antiglobulin test* DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Le procedure standard finalizzate a prevenire la comparsa di infezioni conseguenti all'uso di farmaci ottenuti da sangue o plasma umani includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei plasma pools per specifici marker di infezione e la inclusione di specifici step produttivi finalizzati a inattivare/rimuovere i virus. Nonostante questo, quando si somministrano farmaci ottenuti da plasma o sangue umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Questo si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure messe in atto sono considerate efficaci nei confronti dei virus incapsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Possono essere invece di efficacia limitata nei confronti dei virus non incapsulati come il virus dell'epatite A (HAV) ed il parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti riguardo l'assenza di trasmissione del virus dell'epatite A e del parvovirus B19 a seguito della somministrazione di immunoglobuline e si pensa che il contenuto in anticorpi dia un importante contributo alla sicurezza virale.

Si raccomanda fortemente, ogni volta che si somministra Intratect 100 g/l ad un paziente, di annotare il nome e il numero di lotto del prodotto in modo da mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego menzionate per gli adulti devono essere prese in considerazione anche per la popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini da virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può compromettere per un periodo di almeno sei settimane e fino ad un massimo di tre mesi, l'efficacia di vaccini a base di virus vivi attenuati quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale deve trascorrere un intervallo di tre mesi prima di procedere a vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo questa compromissione può persistere fino a un anno. Di conseguenza si deve controllare il titolo anticorpale dei pazienti trattati con un vaccino per il morbillo.

Diuretici dell'ansa

L'uso concomitante di diuretici dell'ansa deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse interazioni menzionate per gli adulti possano comparire anche nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza sull'uso di questo medicinale durante la gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati e quindi deve essere somministrato con cautela alle donne gravide e alle madri che allattano. I prodotti IgIV hanno dimostrato di attraversare la placenta maggiormente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono previsti effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte umano. Non si prevedono effetti negativi sui neonati e i bambini piccoli allattati al seno.

Fertilità

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

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

Intratect 100 g/l può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che presentano delle reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare che queste si risolvano, prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse causate dalle immunoglobuline umane normali (in ordine decrescente di frequenza) comprendono (vedere anche il paragrafo 4.4):

- brividi, mal di testa, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione arteriosa e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili; specialmente nei pazienti di gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede la trasfusione
- (raramente) improvvisa caduta della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha presentato ipersensibilità alla precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda
- casi di meningite asettica reversibile
 - casi di aumentati livelli di creatinina sierica e/o comparsa di insufficienza renale acuta
 - casi di lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Per informazioni relative alla sicurezza riguardante gli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Sospette reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici completati:

Sono stati condotti tre studi clinici con Intratect (50 g/l): due in pazienti con immunodeficienze primarie (PID) e uno in pazienti con porpora trombocitopenica immune (ITP). Nei due studi PID, complessivamente 68 pazienti sono stati trattati con Intratect (50 g/l) e valutati per quanto riguarda la sicurezza. Il periodo di trattamento è stato rispettivamente di 6 e 12 mesi. Lo studio ITP è stato condotto su 24 pazienti.

Questi 92 pazienti hanno ricevuto in totale 830 infusioni di Intratect (50 g/l), in occasione delle quali si sono registrate complessivamente 51 reazioni avverse al farmaco (ADR).

Con Intratect 100 g/l è stato condotto uno studio clinico su pazienti con PID. Trenta pazienti sono stati trattati con Intratect 100 g/l per un periodo compreso tra 3 e 6 mesi e valutati per la sicurezza. Questi 30 pazienti hanno ricevuto in totale 165 infusioni di Intratect 100 g/l, con un totale di 19 infusioni (11,5%) associate a reazioni avverse al farmaco (ADR).

La maggior parte di queste ADR è stata da lieve a moderata e autolimitantesi. Durante gli studi non sono state osservate ADR gravi.

La tabella riportata di seguito è conforme alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate secondo la convenzione seguente: 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli studi clinici con Intratect (50 g/l), indicazioni PID e ITP (le frequenze sono calcolate rispettivamente per infusioni somministrate (n=830) e per pazienti trattati (n=92))

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa (termine MedDRA preferito)	Frequenza in base alle infusioni somministrate (n=830)	Frequenza in base ai pazienti trattati (n=92)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi (lieve)	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Molto comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione arteriosa, tromboflebite superficiale	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore gastrointestinale	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea papulare	Non comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune	Molto comune
	Brividi, sensazione di calore	Non comune	Comune
Esami diagnostici	Temperatura corporea aumentata, test di Coombs (indiretto e diretto) positivo	Non comune	Comune

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli studi clinici con Intratect 100 g/l, indicazione PID (le frequenze sono calcolate rispettivamente per infusioni somministrate (n=165) e per pazienti trattati (n=30))

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse (termine MedDRA preferito (PT))	Frequenza in base alle infusioni somministrate (n=165)	Frequenza in base ai pazienti trattati (n=30)
Disturbi del sistema immunitario	Reazione correlata all'infusione	Comune	Comune
	Ipersensibilità	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Comune
	Alterazioni sensoriali	Non comune	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Comune
Patologie vascolari	Iperemia, ipertensione	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dolore cutaneo, eruzione cutanea	Non comune	Comune
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mal di schiena, dolori ossei	Comune	Comune
	Mialgia	Non comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fastidio,	Comune	Molto comune
	Affaticamento, brividi, ipotermia	Non comune	Non comune

Dettagli su ulteriori reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente:

Frequenza: non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie cardiache: angina pectoris

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: rigidità

Disturbi del sistema immunitario: shock anafilattico, reazione allergica

Esami diagnostici: calo della pressione sanguigna

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore dorsale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea NOS

Patologie vascolari: shock

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse riportate per Intratect rientrano nel profilo atteso per le immunoglobuline umane normali.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano come 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 dell' Agenzia Italiana del Farmaco all' indirizzo:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può provocare un sovraccarico di fluidi ed iperviscosità in particolare nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti anziani o i pazienti con compromissione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per somministrazione endovenosa. Codice ATC: J06BA02.

Le immunoglobuline umane normali contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro agenti infettivi.

Le immunoglobuline umane normali contengono gli anticorpi della classe IgG presenti nella popolazione normale. Vengono di solito preparate da pool di plasma provenienti da non meno di 1000 donazioni. Posseggono una distribuzione di sottoclassi di immunoglobuline G strettamente proporzionale a quella presente nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale possono riportare a valori normali i livelli patologicamente bassi di immunoglobuline G.

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

Popolazione pediatrica

Si prevede che le proprietà farmacodinamiche nella popolazione pediatrica siano le stesse di quelle negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, le immunoglobuline umane normali sono immediatamente e completamente biodisponibili nella circolazione del ricevente. Esse si distribuiscono in maniera relativamente rapida tra il plasma e i fluidi extravascolari; l'equilibrio tra compartimenti intra ed extra vascolari viene raggiunto, approssimativamente, dopo circa 3-5 giorni.

Intratect 100 g/l ha un'emivita di circa 34 giorni. Tale emivita può variare da paziente a paziente, in particolar modo nell'immunodeficienza primaria.

Le IgG e i loro complessi vengono degradati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono dei normali costituenti del corpo umano. Non è possibile eseguire i test di tossicità a dose ripetuta e gli studi di tossicità embriofetale, a causa dell'induzione e dell'interferenza anticorpale.

Gli effetti del medicinale sul sistema immunitario del neonato non sono stati studiati.

Poiché le esperienze cliniche non fanno alcun cenno agli effetti oncogeni e mutageni delle immunoglobuline, gli studi sperimentali, in particolar modo di specie eterologa, non sono considerati necessari.

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 qualsiasi altro prodotto contenente IVIg.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura si raccomanda un utilizzo immediato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione in flaconcini (vetro tipo II) con tappo (bromobutile) e chiusura (alluminio).

Ogni confezione contiene 1 flaconcino con 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione.

Ogni confezione contiene 3 flaconcini con 100 ml o 200 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o a temperatura corporea prima della somministrazione.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro. Le soluzioni torbide o che presentino depositi non devono essere utilizzate.

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

Biotest Pharma GmbH, Landsteinerstrasse 5, 63303 Dreieich, Germania

Tel: (49) 61038010

Fax: (49) 6103 801 150

Email: mail@biotest.com

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

AIC N° 037240090 "100 g/l soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

AIC N° 037240138 "100 g/l soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 ml

AIC N° 037240102 "100 g/l soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

AIC N° 037240114 "100 g/l soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 ml

AIC N° 037240126 "100 g/l soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 200 ml

AIC N° 037240153 "100 g/l soluzione per infusione" 3 flaconcini in vetro da 100 ml

AIC N° 037240165 "100 g/l soluzione per infusione" 3 flaconcini in vetro da 200 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.06.2013/Marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco