

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zutectra 500 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-epatite B

Un mL contiene:

500 UI di immunoglobulina umana anti-epatite B (purezza: almeno il 96 % di IgG).

Ogni siringa preriempita con 1 mL di soluzione contiene: 150 mg di proteina umana, con un contenuto in anticorpi contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBs) di 500 UI.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1:	59 %
IgG2:	35 %
IgG3:	3 %
IgG4:	3 %

Il contenuto massimo di IgA è 6.000 microgrammi/mL.

Prodotto da plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

La soluzione è da limpida a opalescente e da incolore a colore giallo pallido, con un pH di 5,0-5,6 e un'osmolalità di 300-400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B (HBV) in pazienti adulti HBsAg e HBV-DNA-negativi almeno una settimana dopo trapianto epatico in seguito a insufficienza epatica indotta da epatite B. Lo stato HBV-DNA negativo deve essere confermato entro gli ultimi 3 mesi prima del TOF. I pazienti devono essere HBsAg negativi prima dell'inizio del trattamento.

Va preso in considerazione l'uso concomitante di un adeguato agente virostatico come standard nella profilassi della reinfezione da epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Negli adulti HBV-DNA negativi almeno una settimana dopo il trapianto epatico, iniezioni sottocutanee di Zutectra ogni settimana o ogni due settimane in base ai livelli sierici di valle di anti-HBs.

Prima dell'inizio del trattamento sottocutaneo con Zutectra bisogna stabilizzare livelli sierici adeguati di anti-HBs con immunoglobulina anti-epatite B per via endovenosa, fino a livelli pari o superiori a 300-500 UI/L, allo scopo di assicurare un'adeguata copertura anti-HBs durante il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella sottocutanea. Nei pazienti HBsAg e HBV-DNA negativi devono essere mantenuti livelli anticorpali >100 UI/L.

La dose può essere personalizzata e adattata da 500 UI fino a 1.000 UI (in casi eccezionali fino a 1.500 UI) tramite iniezioni sottocutanee settimanali o ogni due settimane, in base alle concentrazioni sieriche di anti-HBs e a discrezione del medico curante. Devono essere mantenuti livelli anticorpali >100 IU/L.

I pazienti devono essere periodicamente monitorati per quanto riguarda i livelli sierici degli anticorpi anti-HBs. I livelli anticorpali sierici anti-HBs devono essere misurati ogni 2-4 settimane e a discrezione del medico curante per almeno sei mesi.

Popolazione pediatrica

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Zutectra nei bambini sotto i 18 anni.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

L'iniezione del medicinale da parte del paziente o dell'assistente nel trattamento domiciliare richiede l'addestramento da parte di un medico esperto nel guidare il paziente nel trattamento domiciliare. Il paziente o l'assistente verrà istruito nelle tecniche di iniezione, nella tenuta di un diario del trattamento e nelle misure da adottare in caso di eventi avversi gravi. È necessario un sufficiente periodo di sorveglianza con livelli sierici di valle stabili di anti-HBs > 100 UI/L e un regime di dosaggio fisso: il programma di monitoraggio di livelli anticorpali anti-HBs dei pazienti (v. sopra) deve essere seguito attentamente. Inoltre, il paziente o l'assistente deve seguire la tecnica di iniezione e il regime di dosaggio, per garantire livelli sierici di valle di anti-HBs > 100 UI/L dopo prolungati periodi tra i controlli dei livelli.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle immunoglobuline umane. In particolare, nei casi molto rari di deficit di IgA, quando il paziente da trattare presenta anticorpi anti-IgA.

Zutectra non deve essere somministrato per via endovenosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati. Questa raccomandazione vale anche per la documentazione nel diario del trattamento durante l'autosomministrazione del medicinale nel trattamento domiciliare.

Accertarsi di non somministrare Zutectra in un vaso sanguigno, a causa del rischio di shock.

Se il ricevente è un portatore di HBsAg, non ricaverà alcun beneficio dalla somministrazione del medicinale.

Non sono disponibili dati sull'efficacia della profilassi post-esposizione.

Ipersensibilità

Le reazioni d'ipersensibilità vere sono rare.

Zutectra contiene una piccola quantità di IgA (vedere paragrafo 2). Gli individui con deficit di IgA possono potenzialmente sviluppare anticorpi anti-IgA e manifestare reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di componenti ematici contenenti IgA. Il medico deve, quindi, soppesare i benefici del trattamento con Zutectra contro il potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, l'immunoglobulina umana anti-epatite B può indurre una caduta della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana.

Le potenziali complicanze possono spesso essere prevenute accertandosi che i pazienti:

- non siano ipersensibili all'immunoglobulina umana normale, iniettando il prodotto lentamente all'inizio;
- vengano attentamente monitorati per l'intera durata dell'iniezione per riconoscere i sintomi. In particolare, i pazienti naive all'immunoglobulina umana normale, i pazienti precedentemente trattati con un prodotto alternativo o quando è trascorso un lungo intervallo dall'iniezione precedente, vanno monitorati durante la prima iniezione e nell'ora successiva alla prima iniezione per rilevare eventuali segni avversi. Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico impone l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock va attuato il trattamento medico standard dello shock.

Interferenza con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobulina, l'aumento transitorio degli anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare origine a risultati falsi positivi nei test sierologici.

Il trasferimento passivo di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad es. A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici sugli anticorpi anti-eritrocitari, ad esempio con il test dell'antiglobulina diretto (direct antiglobulin test DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione delle infezioni risultanti dall'uso di medicinali preparati da sangue o da plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool plasmatici tramite ricerca dei marker specifici di infezione e l'inclusione di efficaci fasi produttive per la inattivazione/rimozione dei virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano, le possibilità di trasmissione di un agente infettivo non possono essere completamente escluse. Questo vale anche per i virus ancora sconosciuti o emergenti e per altri agenti patogeni.

Le precauzioni prese sono considerate efficaci per i virus capsulati, quali quelli dell'immunodeficienza umana (HIV), dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV), e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV). Le precauzioni prese potrebbero assumere un valore limitato contro i virus non capsulati, quali il parvovirus B19.

C'è una rassicurante esperienza clinica riguardante la mancanza di trasmissione di epatite A o di parvovirus B19 con le immunoglobuline e si presume anche che il contenuto anticorpale dia un importante contributo alla sicurezza virale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Vaccini con virus vivo attenuato

La somministrazione di immunoglobuline può interferire con lo sviluppo di una risposta immune ai vaccini contenenti virus vivi attenuati come quelli della rosolia, della parotite, del morbillo e della varicella per un periodo di 3 mesi. Dopo la somministrazione di questo medicinale deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi prima della vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi attenuati.

L'immunoglobulina umana anti-epatite B va somministrata tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con un tale vaccino vivo attenuato; nel caso in cui sia essenziale la somministrazione di immunoglobulina umana anti-epatite B entro tre o quattro settimane dopo la vaccinazione, va effettuata la rivaccinazione tre mesi dopo la somministrazione dell'immunoglobulina umana anti-epatite B.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza del medicinale durante la gravidanza non è stata determinata in studi clinici controllati; pertanto, il medicinale deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si prevedono effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

Allattamento

La sicurezza del medicinale durante l'allattamento non è stata determinata in studi clinici controllati; pertanto, il medicinale deve essere somministrato con cautela durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

L'immunoglobulina anti-epatite B non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco (ADR) è stata di natura da lieve a moderata. In casi isolati, le immunoglobuline umane normali possono causare shock anafilattico.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nel contesto di 4.810 applicazioni sottocutanee di Zutectra durante quattro studi clinici completati e di 1.006 applicazioni durante uno studio di sicurezza post-marketing non interventistico (PASS).

Le ADR riportate nei quattro studi vengono riassunte e classificate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e ordinate per frequenza. La frequenza per iniezione è stata valutata usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Raro*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni, disturbi cardiaci	Raro*
Patologie vascolari	Ipertensione	Raro*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	Raro*
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale alto	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea	Raro*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Raro*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede di iniezione, orticaria nella sede di iniezione, ematoma nella sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione	Comune
	Affaticamento, stanchezza	Raro*
* <i>case report</i> singoli		

Reazioni avverse osservate con altri preparati a base di immunoglobuline umane

Con le immunoglobuline normali possono comparire occasionalmente reazioni avverse quali brividi, cefalea, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgie, bassa pressione arteriosa e moderata lombalgia.

Raramente, le immunoglobuline umane normali possono causare un'improvvisa caduta della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha presentato alcuna ipersensibilità a precedenti somministrazioni.

Reazioni nella sede di iniezione

Gonfiore, irritazione, arrossamento, indurimento, calore locale, prurito, ematomi ed eruzioni cutanee.

Per le informazioni sulla sicurezza riguardante gli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze di un sovradosaggio non sono note.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline, immunoglobuline specifiche, immunoglobulina anti-epatite B, codice ATC: J06BB04

L'immunoglobulina anti-epatite B contiene principalmente immunoglobulina G (IgG) con un contenuto particolarmente elevato in anticorpi contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBs).

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio clinico in aperto, prospettico, a braccio singolo ha arruolato 23 riceventi di trapianto epatico che avevano ricevuto una profilassi endovenosa con immunoglobulina anti-epatite B e successivamente erano passati a Zutectra per via sottocutanea. La dose sottocutanea settimanale corrispondeva a 500 UI per i pazienti con un peso corporeo < 75 kg (era consentito un aumento della dose fino a 1.000 UI se necessario dal punto di vista medico per mantenere un livello di sicurezza di > 100 UI) e a 1.000 UI per i pazienti con un peso corporeo \geq 75 kg. 2 pazienti hanno ricevuto una dose superiore alla dose raccomandata in base al peso corporeo e 2 pazienti hanno ricevuto una dose inferiore. Durante le 18–24 settimane dello studio sono stati mantenuti per tutti i pazienti livelli sierici di valle di anti-HBs di 100 UI/L e superiori (endpoint primario di efficacia). Il margine di sicurezza di > 100 UI/L è il livello universalmente accettato di prevenzione efficace contro la reinfezione da HBV in pazienti a rischio sottoposti a trapianto epatico. Nessun paziente ha avuto reinfezioni da HBV. L'autosomministrazione è stata fattibile per la maggior parte dei pazienti.

I livelli sierici medi di anti-HBs prima della modifica del trattamento sono stati pari a 393 ± 139 IU/L. Tutti i pazienti sono stati trattati con antivirali.

Usando il metodo di Clopper Pearson, il tasso di fallimento dopo 18 settimane è stato dello 0 % per i pazienti del gruppo ITT (95 % IC: [0, 14,8 %]). Un tasso di fallimento dello 0 % è stato rilevato anche nella fase facoltativa di estensione (settimana 24) (95 % IC: [0, 20,6 %]).

Gli obiettivi dello studio in aperto, prospettico, a braccio singolo sono stati l'indagine di fattibilità dell'autosomministrazione domiciliare (tra cui compliance del paziente), l'efficacia e la sicurezza dell'applicazione sottocutanea di Zutectra in una popolazione di pazienti stabili, nel corso di un trattamento a lungo termine per la profilassi contro la reinfezione in 66 pazienti sottoposti a trapianto epatico. Tutti i pazienti inclusi in questo studio hanno dovuto seguire un periodo di addestramento di almeno 29 giorni, trascorsi i quali si è potuta avviare l'autosomministrazione domiciliare non prima del giorno 36. Ad esclusione di 6 pazienti, che si sono ritirati prima del giorno 36, tutti i pazienti hanno raggiunto l'autosomministrazione completa sia in regime ospedaliero che nel trattamento domiciliare. Nessun paziente ha interrotto lo studio anzitempo a causa di mancanza di fattibilità dell'autosomministrazione domiciliare. Durante la fase di trattamento di 48 settimane, in tutti i pazienti sono state misurate concentrazioni costanti sieriche di anticorpi anti-HBs \geq 100 UI/L in tutte le valutazioni, con valori medi di $312,0 \pm 103,5$ UI/L al termine del periodo terapeutico. In totale, 53 pazienti su 66 (80,3%) hanno utilizzato il farmaco antivirale e 13 pazienti sono stati sottoposti a monoterapia con Zutectra nel corso di questo studio. Non è stata osservata nessuna reinfezione da epatite B e nessun paziente è stato trovato HBsAg-positivo durante il periodo di trattamento di 48 settimane. Non è stato riportato nessun evento avverso grave correlabile al medicinale di studio. Durante lo studio non si è verificato nessun decesso.

L'obiettivo dello studio clinico in aperto, prospettico, a braccio singolo è stato l'analisi dell'efficacia e della sicurezza di Zutectra nella prevenzione della reinfezione da virus dell'epatite B (HBV) \geq una settimana dopo trapianto ortotopico di fegato in pazienti HBsAg e HBV-DNA negativi. Al momento del trapianto, 21 pazienti (42,9%) sono risultati positivi per HDV e i pazienti con test HIV o HCV positivo sono stati esclusi dallo studio. Quarantanove pazienti hanno ricevuto iniezioni sottocutanee di Zutectra a dosi di 500 UI (1 mL) o 1.000 UI (2 mL) (adattamento della dose in casi eccezionali fino a 1.500 UI) ogni settimana o ogni due settimane in base ai livelli sierici di valle di anti-HBs. Il trattamento individuale per ogni paziente prevedeva una durata massima di 24 settimane dopo il trapianto. Nel periodo di studio di 6 mesi non sono stati osservati casi di fallimento della terapia. In

tutti i pazienti e in tutti gli intervalli di osservazione sono state misurate concentrazioni sieriche di anticorpi anti-HBs superiori rispetto al livello di valle minimo di sicurezza di >100 UI/L, indipendentemente dal tipo di somministrazione (sperimentatore, persona che assiste il paziente o auto-iniezione), dal regime di dosaggio (500 UI, 1.000 UI, 1.500 UI) o dagli intervalli di trattamento. Non sono stati osservati segni clinici di reinfezione da epatite B e nessun paziente è risultato HBsAg positivo o HBV-DNA positivo durante lo studio, il che conferma l'efficace protezione dalla reinfezione da virus dell'epatite B conferita dalla somministrazione sottocutanea di Zuteetra nell'ambito del trattamento combinato con la terapia virostatica anti-HBV 8 – 18 giorni dopo il trapianto ortotopico di fegato. È stato segnalato un evento avverso non grave correlato a Zuteetra (ematoma nella sede di iniezione). Durante lo studio non si è verificato alcun decesso.

Lo studio di sicurezza non interventistico successivo all'autorizzazione all'immissione in commercio (PASS 978) ha arruolato 61 pazienti adulti \geq 6 mesi dopo trapianto di fegato per insufficienza epatica indotta da epatite B. Obiettivo dello studio era valutare il livello di compliance dei pazienti utilizzando Zuteetra per via sottocutanea come auto-trattamento domiciliare di prevenzione della reinfezione da epatite B. I pazienti sono stati trattati con Zuteetra in conformità con le informazioni e la posologia indicati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Si è osservata compliance secondo i livelli sierici anti-HBs per 57 pazienti (su 61) (93%), a fronte di nessun valore inferiore a 100 UI/L e un livello sierico medio anti-HBs di 254,3 UI/L alla visita finale. In totale, 42 pazienti su 61 (68,9%) hanno utilizzato il farmaco antivirale e 19 pazienti sono stati sottoposti a monoterapia con Zuteetra nel corso di questo studio. Durante l'intero periodo di osservazione non si è verificato nessun fallimento terapeutico definito come risultati HBV-DNA-positivi e HBsAg-positivi. Non è stata osservata nessuna reinfezione. Non è stata riportata alcuna reazione avversa grave. Durante lo studio non si è verificato nessun decesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Zuteetra viene assorbito lentamente nella circolazione sanguigna del ricevente e raggiunge un massimo dopo 2-7 giorni.

Biotrasformazione

Le IgG e i complessi IgG vengono degradati nel sistema reticoloendoteliale.

Eliminazione

Zuteetra ha un'emivita di circa 3-4 settimane. L'emivita può variare da paziente a paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono normali costituenti dell'organismo umano, per cui i test tossicologici in specie eterologhe non sono significativi.

In uno studio di tolleranza locale condotto sul coniglio non sono state evidenziate irritazioni attribuibili a Zuteetra.

Non sono stati condotti altri studi non clinici.

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.

Nessun'altra preparazione può essere aggiunta alla soluzione di Zutectra, poiché qualsiasi variazione della concentrazione elettrolitica o del pH può causare precipitazione o denaturazione delle proteine.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta rimossa la capsula di chiusura protettiva dalla siringa preriempita, la soluzione va somministrata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un mL di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo (bromobutile) e una capsula di chiusura all'estremità (gomma bromobutile).

Confezione da cinque siringhe preriempite in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, questo medicinale va portato a temperatura ambiente (circa 23°C-27°C).

La soluzione può variare da limpida a opalescente e da incolore a giallo pallido.

Non usare soluzioni torbide o che presentano dei depositi.

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
D-63303 Dreieich
Germania
Tel.: + 49 6103 801-0
Fax: + 49 6103 801-150
E-mail: mail@biotest.com

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

EU/1/09/600/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 2009

Data del rinnovo più recente: 16 settembre 2014

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**

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

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Biotest AG
Landsteinerstr. 5
D-63303 Dreieich
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
D-63303 Dreieich
Germania

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/CE, 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 degli PSUR 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).

Agenzia Italiana del Farmaco