

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Privigen 100 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)*

Un ml contiene:

immunoglobulina umana normale 100 mg
(purezza: almeno 98% IgG)

Ogni flaconcino da 25 ml di soluzione contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 50 ml di soluzione contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 100 ml di soluzione contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 200 ml di soluzione contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 400 ml di soluzione contiene: 40 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Il massimo contenuto in IgA è 25 microgrammi/ml.

*Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti:

Privigen contiene approssimativamente 250 mmol/L (range: da 210 a 290) di L-prolina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida o lievemente opalescente, da incolore a colore giallo chiaro.

Privigen è isotonic, con un'osmolalità approssimativa di 320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:

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

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

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

- Trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain-Barré.
- Morbo di Kawasaki (in associazione con acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 4.2).
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con 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 il regime posologico dipendono dall'indicazione.

Nella terapia sostitutiva può rendersi necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in base alla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere correzioni in pazienti sottopeso o in sovrappeso.

I regimi posologici riportati di seguito sono indicativi.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria (PID)

Il regime posologico deve indurre il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/l o all'interno del normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia per raggiungere l'equilibrio. La dose iniziale raccomandata è compresa tra 0,4 e 0,8 g/kg di peso corporeo (p.c.) da somministrare una volta, seguita da almeno 0,2 g/kg p.c. da somministrare ogni 3-4 settimane.

La dose necessaria per ottenere una concentrazione minima di 6 g/l di IgG è compresa tra 0,2 e 0,8 g/kg p.c./mese. L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario è compreso tra 3 e 4 settimane.

Le concentrazioni minime di IgG devono essere misurate e valutate congiuntamente all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare il dosaggio per ottenere livelli minimi più elevati..

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)

Il regime posologico deve determinare il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/l o all'interno del normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. La dose raccomandata è 0,2 - 0,4 g/kg p.c. ogni tre o 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, può 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.

Trombocitopenia immune primaria (ITP)

Sono disponibili due opzioni terapeutiche alternative:

- 0,8-1g/kg p.c. il giorno 1, somministrazione che può essere ripetuta una volta entro 3 giorni.
- 0,4 g/kg p.c. ogni giorno per 2-5 giorni.

In caso di recidiva, il trattamento può essere ripetuto.

Sindrome di Guillain-Barré

0,4 g/kg p.c./die per 5 giorni (possibile ripetere la somministrazione in caso di ricaduta).

Morbo di Kawasaki

2,0 g/kg p.c devono essere somministrati. in dose singola.

I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

*Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)**

La dose iniziale raccomandata è di 2 g/kg p.c. suddivisa in 2-5 giorni consecutivi, seguita da dosi di mantenimento di 1 g/kg p.c. in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere sottoposto alla discrezionalità del medico in base alla risposta del paziente e al mantenimento della risposta. Il dosaggio e gli intervalli di somministrazione possono richiedere un adattamento in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2 g/kg ripartiti 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 interrotto.

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

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella tabella seguente:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva		
Sindromi da immunodeficienza primaria (PID)	dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg p.c. dose di mantenimento: 0,2 - 0,8 g/kg p.c.	ogni 3-4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 6 g/l
Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg p.c.	ogni 3-4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 6 g/l
Immunomodulazione		
Trombocitopenia immune primaria (ITP)	0,8 - 1 g/kg p.c. oppure 0,4 g/kg p.c./die	il giorno 1, eventualmente da ripetersi una volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barré	0,4 g/kg p.c./die	per 5 giorni
Morbo di Kawasaki	2 g/kg p.c.	in dose singola in associazione con acido acetilsalicilico
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)*	dose iniziale: 2 g/kg p.c. dose di mantenimento: 1 g/kg p.c.	in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni ogni 3 settimane nell'arco di 1-2 giorni
Neuropatia Motoria Multifocale (MMN)	dose iniziale: 2 g/kg p.c. dose di mantenimento: 1 g/kg p.c. o 2 g/kg p.c.	in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni consecutivi ogni 2-4 settimane o ogni 4-8 settimane nell'arco di 2-5 giorni consecutivi

*La dose è basata sulla dose utilizzata negli studi clinici condotti con Privigen. Una durata del trattamento superiore alle 25 settimane deve essere rimessa alla discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e sul mantenimento della risposta a lungo termine. La dose e gli intervalli di dosaggio dovranno eventualmente essere adattati individualmente in base al decorso della malattia.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa dalla posologia negli adulti in quanto, per ogni indicazione, è basata sul peso corporeo e viene modificata a seconda dell'esito clinico delle condizioni sopra citate.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili evidenze per richiedere una correzione di dose.

Insufficienza renale

Nessuna correzione di dose a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Nessuna correzione di dose a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Privigen deve essere infuso per via endovenosa, a una velocità di infusione iniziale di 0,3 ml/kg p.c./h per circa 30 minuti. Se ben tollerata (vedere paragrafo 4.4), la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente a 4,8 ml/kg/p.c./h.

Nei pazienti con PID che hanno tollerato bene l'infusione alla velocità di 4,8 ml/kg/p.c./h, la velocità può essere ulteriormente aumentata gradualmente fino a un massimo di 7,2 ml/kg/p.c./h.

Se si desidera una diluizione prima dell'infusione, Privigen può essere diluito con una soluzione di glucosio al 5% fino a una concentrazione finale di 50 mg/ml (5%). Per le istruzioni, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

Pazienti con iperprolinemia di tipo I o II.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in modo chiaro.

Determinate reazioni avverse severe possono essere correlate con la velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata, riportata nel paragrafo 4.2, deve essere rispettata scrupolosamente. I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e attenta osservazione per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza:

- in caso di alta velocità di infusione,
- in pazienti affetti da ipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o senza deficit di IgA,
- nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, raramente, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato, o dopo un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione.

Le potenziali complicanze possono spesso essere evitate se ci si assicura che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale, con un'infusione inizialmente lenta del prodotto (0,3 ml/kg/h),
- siano sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto contenente IVIg o i pazienti per i quali sia trascorso un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione devono essere sottoposti a monitoraggio durante la prima infusione e nell'ora successiva alla prima infusione, al fine di rilevare eventuali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In presenza di reazioni avverse occorre ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dall'entità della reazione avversa.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- un'idratazione adeguata prima di iniziare l'infusione di IVIg
- il monitoraggio della diuresi
- il monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti affetti da diabete mellito che necessitano di una diluizione di Privigen a concentrazioni inferiori, si tenga in considerazione la presenza di glucosio nel diluente consigliato.

Ipersensibilità

Le vere reazioni di ipersensibilità sono rare e possono manifestarsi nei pazienti con anticorpi anti-IgA.

Le IVIg non sono indicate nei pazienti con deficit selettivo di IgA se il deficit di IgA costituisce l'unica anomalia di rilievo.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può indurre un calo della pressione arteriosa con reazione anafilattoide, anche nei pazienti che in precedenza hanno tollerato un trattamento con immunoglobulina umana normale.

In caso di shock, procedere al trattamento medico standard per lo shock.

Anemia emolitica

I prodotti contenenti IVIg possono contenere anticorpi al gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre un rivestimento in vivo dei globuli rossi con immunoglobulina, causando una reazione antiglobulina diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, l'emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi a seguito della terapia con IVIg a causa dell'aumentato sequestro dei globuli rossi. Il processo di produzione di Privigen comprende una fase di cromatografia per immunoaffinità (IAC) che riduce in modo specifico gli anticorpi anti-gruppo sanguigno A e B (isoagglutinine A e B). I dati clinici ottenuti con Privigen prodotto con la fase di IAC mostrano una riduzione statisticamente significativa dell'anemia emolitica (vedere paragrafo 4.8, paragrafo 5).

Sono stati osservati casi isolati di disfunzione renale/insufficienza renale correlata all'emolisi o di coagulazione intravascolare disseminata e decesso.

I seguenti fattori di rischio sono associati allo sviluppo di emolisi: dosi elevate, sia in somministrazione singola, sia suddivise in diversi giorni; gruppo sanguigno diverso da 0; stato infiammatorio preesistente. Poiché tale evento è stato segnalato comunemente nei pazienti di gruppo sanguigno diverso da 0 che ricevono dosi elevate per indicazioni diverse da PID, si raccomanda una maggiore vigilanza. L'emolisi è stata segnalata raramente nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva per PID.

I pazienti che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio per la rilevazione di segni clinici e sintomi di emolisi. Se durante o dopo un'infusione di IVIg si manifestano segni e/o sintomi di emolisi, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.8).

Sindrome della meningite asettica (aseptic meningitis syndrome, AMS)

La sindrome della meningite asettica è stata segnalata in associazione al trattamento con IVIg. La sindrome inizia, generalmente, entro un periodo compreso tra diverse ore e 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Le analisi del liquido cerebrospinale sono spesso positive, con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, prevalentemente della serie granulocitica, e livelli proteici elevati fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS può verificarsi più frequentemente in associazione a dosi elevate di IVIg (2 g/kg p.c.).

I pazienti che manifestano questi segni e sintomi devono sottoporsi a un esame neurologico approfondito, comprendente esami sul liquido cerebrospinale, per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha consentito la remissione dell'AMS entro diversi giorni, in assenza di sequele.

Tromboembolia

Esistono evidenze cliniche di una correlazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici, quali infarto miocardico, accidente vascolare cerebrale (ictus cerebrale incluso), embolia polmonare e trombosi venosa profonda, presumibilmente legati a un aumento relativo della viscosità del sangue dovuto all'elevato afflusso di immunoglobuline nei pazienti a rischio. Si raccomanda cautela nella prescrizione e infusione di IVIg nei pazienti obesi e nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per gli eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e patologie vascolari o episodi trombotici all'anamnesi, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti costretti a periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con patologie che aumentano la viscosità del sangue).

Nei pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati con la velocità di infusione e la dose più basse possibili in base alla valutazione clinica.

Insufficienza renale acuta

Sono stati osservati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con IVIg. Nella maggior parte dei casi sono stati individuati fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, uso concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore a 65 anni.

I parametri renali devono essere valutati prima di infondere le IVIg, in particolare in pazienti che si ritiene abbiano un elevato fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale acuta, e di nuovo ad intervalli appropriati.

In caso di compromissione della funzionalità renale si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con IVIg. Benché tali casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di numerosi prodotti a base di IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti come saccarosio, glucosio e maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano una percentuale preponderante del numero totale. Nei pazienti a rischio deve essere considerato l'uso di prodotti IVIg non contenenti saccarosio. Privigen non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati con la velocità di infusione e la dose più basse possibili in base alla valutazione clinica.

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

In pazienti che ricevono IVIg, sono stati segnalati alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno [Danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI)]. Il TRALI è caratterizzato da ipossia grave, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi del TRALI tipicamente si manifestano durante la trasfusione o entro 6 ore da questa, 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 pericolosa per la vita che va gestita all'interno dell'unità di terapia intensiva.

Interferenza con le analisi sierologiche

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio di anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può essere causa di risultati falsamente positivi nelle analisi sierologiche.

Il trasferimento passivo di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad es. A, B, D, può interferire con alcune analisi sierologiche sugli anticorpi eritrocitari, ad esempio sul test dell'antiglobulina diretto (*direct antiglobulin test* DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Privigen è prodotto da plasma umano. Le misure standard per la prevenzione delle infezioni causate dall'uso di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano comprendono la selezione accurata dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma riguardo ai marcatori di infezione specifici e l'inclusione di passaggi efficaci di inattivazione o rimozione dei virus nelle fasi di produzione. Ciò nonostante, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio della trasmissione di agenti infettivi non può essere escluso completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e contro i virus senza involucro come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Esistono esperienze cliniche confortanti riguardo alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline; si presume anche che il contenuto in anticorpi apporti un contributo di rilievo alla sicurezza nei confronti dei virus.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 2,3 mg di sodio per 100 ml, questo equivale allo 0,12% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

Pur essendo disponibili solo dati limitati, si presume che le stesse avvertenze e precauzioni e gli stessi fattori di rischio siano validi per la popolazione pediatrica. Dai dati rilevati dopo la commercializzazione del medicinale risulta che le indicazioni per una somministrazione di IVIg a dosi elevate nei bambini, in particolare la malattia di Kawasaki, sono associate a un aumento delle segnalazioni di reazioni emolitiche in confronto ad altre indicazioni per le IVIg nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre, per un periodo compreso tra un minimo di 6 settimane e un massimo di 3 mesi, l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale si dovrebbe attendere 3 mesi prima di somministrare un vaccino contenente virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a 1 anno. Pertanto, nei pazienti vaccinati contro il morbillo si raccomanda di controllare il titolo anticorpale.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Pur essendo disponibili solo dati limitati, si prevede che le stesse interazioni possano verificarsi nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati; pertanto, si raccomanda prudenza in caso di somministrazione durante la gravidanza o l'allattamento. I prodotti a base di IVIg attraversano la placenta, in quantità progressivamente

maggiori durante il terzo trimestre. Le esperienze cliniche con le immunoglobuline suggeriscono che non sono attesi effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato. Studi sperimentali condotti su animali con l'eccipiente L-prolina non hanno evidenziato tossicità diretta o indiretta riguardante la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire a proteggere il neonato dai patogeni che si servono delle mucose come via d'ingresso.

Fertilità

L'esperienza clinica sulle immunoglobuline indica che non sono attesi effetti nocivi sulla fertilità.

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

Privigen altera lievemente la capacità di guidare e di usare macchinari, es. capogiri (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che queste si siano risolte prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Possono verificarsi, occasionalmente, reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione arteriosa e moderata lombalgia, in associazione alla somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane.

Raramente, le immunoglobuline umane normali possono indurre una riduzione improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha manifestato reazioni di ipersensibilità in occasione di somministrazioni precedenti.

Dopo la somministrazione di immunoglobulina umana normale sono stati osservati casi di meningite asettica reversibile e casi rari di reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota).

Reazioni emolitiche reversibili sono state osservate nei pazienti, soprattutto in quelli con gruppi sanguigni A, B, e AB durante un trattamento immunomodulatorio. Raramente può svilupparsi un'anemia emolitica richiedente trasfusione dopo un'alta dose di trattamento con IVIg (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati osservati aumenti dei livelli di creatinina nel siero e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI) e reazioni tromboemboliche, quali infarto miocardico, ictus cerebrale, embolia polmonare e trombosi venosa profonda.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Sono stati condotti sette studi clinici con Privigen, che hanno incluso pazienti affetti da PID, ITP e CIDP. Nello studio cardine PID sono stati arruolati e trattati con Privigen 80 pazienti. Di questi, 72 hanno completato i 12 mesi di trattamento. Nello studio PID di estensione sono stati arruolati e trattati con Privigen 55 pazienti. Un altro studio clinico ha incluso 11 pazienti PID in Giappone. Due studi ITP sono stati condotti con 57 pazienti ciascuno. Due studi CIDP sono stati condotti con 28 e 207 pazienti rispettivamente.

La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco (adverse reactions, ADRs) osservate nei sette studi clinici è stata di entità da lieve a moderata.

La seguente tabella mostra una panoramica delle ADRs osservate nei sette studi clinici classificate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC), livello di termine preferito (PT, Preferred Term) e frequenza.

La frequenza è stata valutata secondo le convenzioni seguenti: 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 ($< 1/10.000$). Per le ADRs post-marketing spontanee, la frequenza di segnalazione è classificata come non nota.

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di frequenza decrescente.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Meningite asettica	Non comune	Rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, emolisi (tra cui anemia emolitica) ^β , leucopenia	Comune	Non comune
	Anisocitosi (tra cui microcitosi)	Non comune	Non comune
	Trombocitosi		Rara
	Diminuzione della conta dei neutrofili	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	Non comune
	Shock anafilattico	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (tra cui cefalea sinusale, emicrania, sensazione di fastidio al capo, cefalea tensiva)	Molto comune	Molto comune
	Capogiro (tra cui vertigine)	Comune	Non comune
	Sonnolenza	Non comune	Non comune
	Tremore		Rara
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia	Non comune	Rara
Patologie vascolari	Ipertensione, vampate (tra cui vampate di calore, iperemia)	Comune	Non comune
	Ipotensione		Rara
	Eventi tromboembolici, vasculite (tra cui patologia vascolare periferica)	Non comune	Rara
	Danno polmonare acuto associato alla trasfusione	Non nota	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (tra cui dolore toracico, fastidio al torace, respirazione dolorosa)	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea	Comune	Comune
	Dolore addominale		Non comune
Patologie epatobiliari	Iperbilirubinemia	Comune	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Patologie della cute (tra cui eruzione cutanea, prurito, orticaria, eruzione cutanea maculopapulare, eritema, esfoliazione cutanea)	Comune	Comune

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (tra cui spasmi muscolari, rigidità muscoloscheletrica, dolore muscoloscheletrico)	Comune	Non comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria, aumento della creatinemia ematica	Non comune	Rara
	Insufficienza renale acuta	Non nota	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore (tra cui mal di schiena, dolore estremità agli arti, artralgia, dolore al collo, dolore facciale), piressia (tra cui brividi), malattia simil-influenzale (tra cui nasofaringite, faringo-laringodinia, vescicole orofaringee, senso di costrizione alla gola)	Molto comune	Comune
	Affaticamento	Comune	Comune
	Astenia (tra cui debolezza muscolare)		Non comune
	Dolore al sito di iniezione (incluso fastidio al sito d'infusione)	Non comune	Rara
Esami diagnostici	Diminuzione dell'emoglobina (tra cui diminuzione del numero di globuli rossi, ematocrito ridotto), Test di Coombs (diretto) positivo, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della lattato deidrogenasi ematica.	Comune	Non comune

^b La frequenza è calcolata in base a studi completati prima dell'implementazione della fase di riduzione delle isoagglutinine mediante cromatografia per immunoaffinità (IAC) nel processo di produzione di Privigen. In uno studio post autorizzativo sulla sicurezza (PASS): "Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US", che ha valutato i dati di 7.759 pazienti che hanno ricevuto Privigen identificando 4 casi di anemia emolitica dopo la IAC rispetto a 9.439 pazienti che hanno ricevuto Privigen identificando 47 casi di anemia emolitica prima della IAC (basale), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'89% del tasso complessivo di probabile anemia emolitica sulla base di un rapporto del tasso di incidenza di 0,11 corretto per ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazione per l'uso di Privigen (valore p unilaterale <0,01). I casi probabili di anemia emolitica sono stati definiti da un codice di dimissione ospedaliera specifico per l'anemia emolitica secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD)-9 o ICD-10. I casi possibili di anemia emolitica consistevano in una reazione trasfusionale non specificata identificata tramite i codici di dimissione ICD-9 o ICD-10 o tramite la revisione delle descrizioni delle spese ospedaliere in associazione temporale con un'aptoglobina, un test antiglobulinico diretto o antiglobulina indiretta eseguito nell'iter diagnostico dell'anemia emolitica.

Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili e informazioni più dettagliate sui fattori di rischio si rimanda al paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici condotti su Privigen con pazienti in età pediatrica, la frequenza, la natura e la severità delle reazioni avverse non sono state dissimili fra i bambini e gli adulti. Nelle segnalazioni effettuate dopo la commercializzazione del medicinale, la percentuale di casi di emolisi in tutte le segnalazioni riferite ai bambini è leggermente superiore che negli adulti. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni dettagliate sui fattori di rischio e sul monitoraggio consigliato.

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

Il sovradosaggio può causare sovraccarico di liquidi e iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, compresi i pazienti anziani o i pazienti con disfunzione cardiaca o renale.

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 soprattutto immunoglobulina G (IgG), con un ampio spettro di anticorpi diretti contro agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi della sottoclasse IgG presenti nella popolazione normale e viene abitualmente preparata da pool plasmatici di almeno 1.000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella del plasma umano nativo. Dosi adeguate del medicinale possono riportare nella norma i livelli di immunoglobulina G patologicamente bassi ed essere quindi di aiuto contro le infezioni.

Il meccanismo d'azione nelle indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è stato pienamente chiarito, ma comprende effetti di immunomodulazione.

La sicurezza e l'efficacia di Privigen sono state analizzate in 7 studi multicentrici prospettici, in aperto, a braccio singolo, condotti in Europa (studi ITP, PID e CIDP), Giappone (studi PID e CIDP), e negli Stati Uniti (studi PID e CIDP).

Ulteriori dati sulla sicurezza sono stati raccolti in uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS), uno studio osservazionale multicentrico condotto negli Stati Uniti su pazienti con varie condizioni immunologiche.

PID

Lo studio cardine PID ha incluso un totale di 80 pazienti di età compresa fra 3 e 69 anni. 19 bambini (da 3 a 11 anni), 12 adolescenti (da 12 a 16 anni) e 49 adulti sono stati trattati con Privigen nell'arco di 12 mesi. Sono state somministrate 1.038 infusioni, 272 (a 16 pazienti) nel regime di 3 settimane e 766 (a 64 pazienti) nel regime di 4 settimane. La dose mediana somministrata per i regimi di trattamento di 3 e di 4 settimane è stata pressoché identica (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg di p.c.).

Lo studio di estensione PID ha incluso un totale di 55 pazienti di età compresa fra 4 e 81 anni. 13 bambini (da 3 a 11 anni), 8 adolescenti (da 12 a 15 anni) e 34 adulti sono stati trattati con Privigen nell'arco di 29 mesi. Sono state somministrate 771 infusioni e la dose mediana somministrata è stata di 492,3 mg IgG/kg di p.c..

ITP

Nello studio cardine ITP, complessivamente 57 pazienti di età compresa fra 15 e 69 anni sono stati trattati con 2 infusioni di Privigen per un totale di 114 infusioni. La dose programmata di 1 g/kg di p.c. per infusione è stata rispettata rigorosamente per tutti i pazienti (mediana di 2 g IgG/kg di p.c.).

Nel secondo studio ITP, 57 pazienti con ITP (conta piastrinica basale $\leq 30 \times 10^9 / l$) di età compresa tra 18 e 65 anni sono stati trattati con Privigen alla dose di 1 g/kg p.c.. Al terzo giorno i pazienti potevano ricevere una seconda dose di 1 g/kg p.c., per i pazienti con una conta piastrinica $< di 50 \times 10^9 / l$ al terzo giorno, la somministrazione della seconda dose era obbligatoria. Complessivamente, in 42 pazienti (74%) la conta piastrinica aumentava almeno una volta fino a $\geq di 50 \times 10^9 / l$ entro 6 giorni dopo la prima infusione, e questo era ben all'interno del range previsto. La somministrazione di una seconda

dose nei pazienti con conta piastrinica \geq di $50 \times 10^9 / l$ dopo la prima dose ha determinato un rilevante beneficio aggiuntivo in termini di aumento maggiore e più duraturo della conta piastrinica rispetto a una singola dose. Nei pazienti con una conta piastrinica $<$ di $50 \times 10^9 / l$ dopo la prima dose, il 30% ha evidenziato una risposta piastrinica \geq di $50 \times 10^9 / l$ dopo la somministrazione della seconda dose obbligatoria.

CIDP

Nel primo studio CIDP, uno studio prospettico multicentrico, in aperto (studio PRIMA, *Privigen impact on mobility and autonomy*), 28 pazienti (13 dei quali avevano precedentemente ricevuto IVIg e 15 dei quali non lo avevano ricevuto) sono stati trattati con una dose di carico di Privigen di 2g/kg p.c. somministrata in 2-5 giorni, seguita da 6 dosi di mantenimento di 1g/kg p.c. in 1-2 giorni ogni tre settimane. Nei pazienti precedentemente trattati, la somministrazione di IVIg è stata interrotta fino al peggioramento confermato prima dell'inizio del trattamento con Privigen. Sulla scala modificata INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) da 10 punti, in 17 pazienti su 28 è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo di almeno 1 punto dal basale fino alla settimana 25 di trattamento. La percentuale di risposta INCAT è stata del 60,7% (intervallo di confidenza 95% [42,41; 76,4]). Nove pazienti hanno risposto dopo la dose iniziale di induzione entro la 4a settimana, 16 pazienti hanno risposto entro la 10a settimana.

La forza muscolare, misurata con il punteggio MRC (*Medical Research Council*), è migliorata di 6,9 punti (intervallo di confidenza 95% [4,11; 9,75] in tutti i pazienti, di 6,1 punti (intervallo di confidenza 95% [2,72; 9,44]) nei pazienti precedentemente trattati e di 7,7 punti (intervallo di confidenza 95% [2,89; 12,44]) nei pazienti non trattati. La percentuale di risposta MRC, cioè di un aumento di almeno 3 punti, è stata dell'84,8%, con valori simili nei pazienti precedentemente trattati (81,5% [58,95; 100,00]) e non trattati (86,7% [69,46; 100,00]).

Nei pazienti definiti non responder INCAT, la forza muscolare è migliorata di 5,5 punti (intervallo di confidenza 95% [0,6; 10,2]) in confronto ai responder INCAT (7,4 punti (intervallo di confidenza 95% [4,0; 11,7])).

In un secondo studio clinico prospettico, multicentrico randomizzato, controllato con placebo (Studio PATH, *Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*), 207 soggetti con CIDP sono stati trattati con Privigen nella fase di pre-randomizzazione dello studio. Tali soggetti, tutti precedentemente trattati con IVIg da almeno 8 settimane e dipendenti dalla terapia con IVIg come confermato da un peggioramento clinicamente evidente durante una fase di sospensione delle IVIg fino a 12 settimane, hanno ricevuto Privigen alla dose di carico di 2 g/kg p.c. seguita da un massimo di 4 dosi di mantenimento di 1 g/kg p.c. ogni 3 settimane fino a 13 settimane.

Dopo la fase del peggioramento clinico durante la sospensione delle IVIg, il miglioramento clinico della CIDP è stato in primo luogo definito come una diminuzione di \geq 1 punto nel punteggio INCAT corretto. Ulteriori indici di miglioramento della CIDP sono stati un aumento di \geq 4 punti nella scala R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale), un aumento medio della forza di presa \geq 8 kPa o un aumento del punteggio MRC di \geq 3 punti. Complessivamente, il 91% dei soggetti (188 pazienti) ha mostrato un miglioramento in almeno uno dei suddetti criteri entro la 13a settimana.

Secondo il punteggio INCAT corretto, la percentuale di coloro che hanno risposto al trattamento entro la 13a settimana è stata del 72,9% (151/207 pazienti), con 149 pazienti che hanno risposto già entro la 10a settimana. In totale, 43 su 207 pazienti hanno raggiunto un miglioramento dello stato della CIDP, valutato tramite punteggio INCAT corretto rispetto a quello rilevato al momento all'entrata in studio.

Il miglioramento medio alla fine del periodo di trattamento rispetto alla visita di monitoraggio è stato di 1,4 punti nello studio PRIMA (1,8 punti in soggetti già trattati con IVIg) e 1,2 punti nello studio PATH.

Nello studio PRIMA, la percentuale di coloro che hanno risposto al trattamento nel punteggio Medical Research Council (MRC) complessivo (definito come aumento di \geq 3 punti) era dell'85% (87% nei non trattati con IVIg e 82% in quelli già trattati con IVIg) e il 57% nello studio PATH. Il tempo mediano complessivo alla prima risposta del punteggio MRC nello studio PRIMA era di 6 settimane (6 settimane nei non trattati con IVIg e 3 settimane in quelli precedentemente trattati con IVIg) e 9,3 settimane nello studio PATH. Il punteggio MRC nello studio PRIMA è migliorato di 6,9

punti (7,7 punti per i non trattati con IVIg e 6,1 punti per i pazienti precedentemente trattati con IVIg) e 3,6 punti nello studio PATH.

La forza di presa della mano dominante è migliorata di 14,1 kPa (17,0 kPa nei non trattati con IVIg e 10,8 kPa nei soggetti precedentemente trattati con IVIg) nello studio PRIMA, mentre nello studio PATH la forza di presa della mano dominante è migliorata di 12,2 kPa. Per la mano non dominante sono stati osservati risultati simili in entrambi i trial PRIMA e PATH.

Il profilo dell'efficacia e della sicurezza nello studio PRIMA e nello studio PATH nei pazienti con CIDP erano complessivamente paragonabili.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS)

In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) osservazionale di corte basato su dati ospedalieri, è stato valutato il rischio di insorgenza di anemia emolitica in seguito a terapia con Privigen in pazienti con varie condizioni immunologiche dal 1 gennaio 2008 al 30 aprile 2019. Il rischio di insorgenza di anemia emolitica è stato valutato prima (basale) e dopo l'implementazione di una misura di minimizzazione del rischio, l'introduzione della fase di cromatografia per immunoaffinità (IAC) nel processo di produzione di Privigen. I casi probabili di anemia emolitica sono stati definiti da un codice di dimissione ospedaliera ICD-9 o ICD-10 specifico per l'anemia emolitica. (I casi possibili di anemia emolitica consistevano in una reazione trasfusionale non specificata identificata tramite i codici di dimissione ICD-9 o ICD-10 o tramite la revisione delle descrizioni delle spese ospedaliere in associazione temporale con un'aptoglobina, un test antiglobulinico diretto o antiglobulina indiretta eseguito nell'iter diagnostico di anemia emolitica).

Una riduzione statisticamente significativa dell'89% del tasso di anemia emolitica (sulla base di un rapporto del tasso di incidenza di 0,11; corretto per ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazione per l'uso di Privigen; valore di p unilaterale <0,01) è stata osservata dopo l'implementazione della fase IAC rispetto al basale:

	Basale	IAC
Periodo ^φ	1. Gennaio 2008-31. Dicembre 2012	1. Ottobre 2016-30. Aprile 2019
Mediana dei titoli anti-A [£]	1:32	1:8
Mediana dei titoli anti-B [£]	1:16	1:4
Casi Probabili di anemia emolitica ^α	47	4
Numero di pazienti (n)	n=9439	n=7759
Tasso grezzo di incidenza di anemia emolitica probabile ^α per 10.000 giorni-paziente i-a rischio	0,74 95% CI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95% CI: 0,02-0,20
Riduzione del tasso d'incidenza di anemia emolitica probabile ^α rispetto al basale	-	89%
Rapporto del tasso di incidenza corretto [§] di anemia emolitica rispetto al basale	-	0,11 95% CI: 0,04-0,31, valore p unilaterale: <0,01

^φ L'esclusione di donatori di plasma da sangue umano con titoli anti-A elevati eseguita tra l'1 ottobre 2013 e il 31 dicembre 2015 come misura iniziale di minimizzazione del rischio per l'anemia emolitica ha indicato una riduzione del 38% dell'incidenza di anemia emolitica probabile rispetto al basale ed è stata successivamente sostituita dall'introduzione della fase IAC nel processo di produzione di Privigen, come indicato sopra.

[£] Mediana dei titoli di isoagglutinine misurati mediante il metodo di test diretto secondo la Ph.Eur

^α Caso di anemia emolitica probabile: definito da un codice di dimissione ospedaliera ICD-9 o ICD-10 specifico per l'anemia emolitica e il verificarsi durante l'intervallo di tempo dalla prima infusione fino a 30 giorni dopo l'ultima infusione, se sono state somministrate > 1 infusione di Privigen

[&] Intervallo di Confidenza

[§] Corretto per: ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazioni per l'uso di Privigen

La riduzione del tasso di incidenza di anemia emolitica probabile dopo l'implementazione della IAC rispetto al basale è stata particolarmente evidente nei pazienti trattati con dosi di Privigen $\geq 0,75$ g/kg p.c..

Inoltre, sono stati identificati 28 pazienti pediatrici di età <18 anni affetti da CIDP durante l'intero periodo di studio dal 1 gennaio 2008 al 30 aprile 2019. Nessun paziente pediatrico affetto da CIDP considerate 486 somministrazioni totali di Privigen ha manifestato anemia emolitica, AMS, insufficienza renale acuta, grave reazione anafilattica o evento tromboembolico. Due pazienti hanno manifestato una reazione anafilattica moderata, pari allo 0,4% di tutte le somministrazioni di Privigen.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche e nel profilo di sicurezza tra i pazienti adulti e pediatrici inclusi nello studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'immunoglobulina umana normale è immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo somministrazione endovenosa.

Distribuzione

Si distribuisce in maniera relativamente rapida tra il plasma e il liquido extravascolare, l'equilibrio tra i compartimenti endo- ed extravascolare è raggiunto dopo circa 3-5 giorni.

Eliminazione

Le IgG e i complessi di IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. L'emivita può variare da paziente a paziente. I parametri di farmacocinetica di Privigen sono stati determinati in uno studio clinico in pazienti PID (vedere paragrafo 5.1). Venticinque pazienti (di età compresa tra 13 e 69 anni) hanno partecipato alla valutazione farmacocinetica. In questo studio l'emivita mediana di Privigen nei pazienti con PID è stata di 36,6 giorni. Un ulteriore studio clinico è stato condotto su tredici pazienti affetti da PID (di età compresa tra 3 e 65 anni). I risultati di questo studio mostrano che l'emivita mediana di Privigen è stata di 31,1 giorni (vedere tabella riportata di seguito).

Parametri farmacocinetici di Privigen in pazienti PID

Parametro	Studio pilota (N=25) ZLB03 002CR Mediana (range)	Studio di estensione (N=13) ZLB05 006CR Mediana (range)
C_{max} (picco, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C_{min} (minimo, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (protocollo di 3 settimane) 9,4 (7,3-13,2) (protocollo di 4 settimane)
$t_{1/2}$ (giorni)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max} , concentrazione sierica massima; C_{min} , concentrazione sierica minima (livello minimo); $t_{1/2}$, emivita di eliminazione

Popolazione pediatrica

Non sono state riscontrate differenze nelle proprietà farmacocinetiche tra i pazienti adulti e pediatrici con PID inclusi nello studio. Non vi sono dati sulle proprietà farmacocinetiche nei pazienti pediatrici con CIDP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono un costituente normale dell'organismo umano. La L-prolina è un aminoacido fisiologico non essenziale.

La sicurezza di Privigen è stata valutata in diversi studi preclinici, con particolare attenzione all'eccezione L-prolina. In alcuni studi pubblicati relativamente all'iperprolinemia è stato osservato che dosi di L-prolina elevate, a lungo termine hanno effetti sullo sviluppo cerebrale nei ratti molto giovani. Tuttavia, in studi nei quali la posologia è stata tale da rispecchiare le indicazioni cliniche di Privigen, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo cerebrale. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology e tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-prolina
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, diluenti o solventi ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Stabilità dopo la prima apertura:

Una volta che il flaconcino sia stato aperto, il contenuto deve essere utilizzato tempestivamente. Poiché la soluzione non contiene conservanti, Privigen deve essere infuso immediatamente.

Stabilità dopo la diluizione:

Se il prodotto è diluito a concentrazioni più basse (vedere il paragrafo 6.6), se ne raccomanda l'uso immediato dopo la diluizione. La stabilità in uso di Privigen dopo la diluizione con una soluzione di glucosio al 5% fino a una concentrazione finale di 50 mg/ml (5%) è stata dimostrata per 10 giorni a 30 °C; non è stato tuttavia studiato l'aspetto della contaminazione microbica.

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 prima apertura del medicinale e dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

25 ml di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo I), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

50 o 100 ml di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo I o II), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

200 o 400 ml di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo II), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

Confezione:

1 flaconcino (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml o 40 g/400 ml),
3 flaconcini (10 g/100 ml o 20 g/200 ml).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Privigen è fornito come soluzione pronta per l'uso in flaconcini monouso. Scaldare il prodotto a temperatura ambiente (25°C) prima dell'uso. Servirsi di una linea di infusione con deflussore dotato di presa d'aria per la somministrazione di Privigen. È permesso il lavaggio dei tubi di infusione con soluzione salina fisiologica o con glucosio al 5%. Perforare il centro del tappo, all'interno dell'area contrassegnata.

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

Se si desidera una diluizione, si dovrà utilizzare una soluzione di glucosio al 5%. Per ottenere una soluzione di immunoglobuline di 50 mg/ml (5%), è necessario diluire 100 mg/ml di Privigen (10%) con un volume uguale della soluzione di glucosio al 5%. Operare in condizioni rigorosamente asettiche durante la diluizione di Privigen.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2008
Data del rinnovo più recente: 28 novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2020

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Svizzera

oppure

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australia

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

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 limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **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 (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, 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.

Un 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Se la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco