

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hizentra 200 mg/mL soluzione per iniezione sottocutanea

Hizentra 200 mg/mL soluzione per iniezione sottocutanea in siringa pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (SCIg).

1 mL contiene:

Immunoglobulina umana normale 200 mg
(purezza: almeno 98% è immunoglobulina di tipo G (IgG))

Flaconcino

Ogni flaconcino da 5 mL di soluzione contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 10 mL di soluzione contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 20 mL di soluzione contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 50 mL di soluzione contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Siringhe pre-riempite

Ogni siringa pre-riempita da 5 mL di soluzione contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale

Ogni siringa pre-riempita da 10 mL di soluzione contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale

Ogni siringa pre-riempita da 20 mL di soluzione contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1 69%

IgG2 26%

IgG3 3%

IgG4 2%

Il contenuto massimo in IgA è 50 microgrammi/mL.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

Hizentra contiene approssimativamente 250 mmol/L (intervallo: 210 -290) di L-prolina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione sottocutanea.

La soluzione è limpida, di colore giallo pallido o marrone chiaro.

Hizentra possiede un'osmolalità di circa 380 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).

- Sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace e con comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)* o livelli di IgG nel siero < di 4g/L.

*PSFA = incapacità di aumentare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG in risposta agli antigeni polisaccaridici e polipeptidici dei vaccini pneumococcici.

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

- Hizentra è indicato per il trattamento di pazienti affetti da polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio e il regime posologico dipendono dall'indicazione.

La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'immunodeficienza/CIDP con SCIG.

Posologia

Adulti e bambini (0 - 18 anni)

Terapia sostitutiva

Il medicinale deve essere somministrato per via sottocutanea.

Durante la terapia sostitutiva può rendersi necessario personalizzare la dose per ciascun paziente, in base alla risposta clinica e ai livelli sierici minimi di IgG. I regimi posologici riportati di seguito possono considerarsi una linea guida.

Il regime posologico deve determinare il raggiungimento di un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 6 g/L, o entro il normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. Può essere richiesta una dose di carico di almeno 0,2 - 0,5 g/kg (da 1,0 a 2,5 mL/kg) di peso corporeo, che può essere necessario suddividere in vari giorni. Dopo il raggiungimento di livelli stabili di IgG, somministrare le dosi di mantenimento a intervalli ripetuti, per raggiungere una dose mensile cumulativa dell'ordine di 0,4 - 0,8 g/kg (da 2,0 a 4,0 mL/kg) di peso corporeo. Può essere necessario iniettare ogni singola dose in siti anatomici differenti.

Si devono determinare e valutare i livelli minimi, unitamente alla risposta clinica del paziente. A seconda della risposta clinica (es., il tasso di infezione), può essere preso in considerazione un adattamento della dose e/o dell'intervallo tra una somministrazione e l'altra, allo scopo di raggiungere livelli minimi più alti.

Terapia immunomodulante in soggetti con CIDP

La terapia con Hizentra va iniziata una settimana dopo l'ultima infusione di IVIg (immunoglobuline per via endovenosa). La dose sottocutanea raccomandata è compresa fra 0,2 e 0,4 g/kg di peso corporeo a settimana somministrata in 1 o 2 sessioni per 1 o 2 giorni consecutivi. La dose sottocutanea iniziale può essere una conversione 1: 1 dalla precedente dose di IVIg (calcolata come dose settimanale).

Ad esempio, una dose di 1 g/kg di IVIg somministrata ogni 3 settimane si convertirà in una dose settimanale di Hizentra di 0,33 g/kg.

La dose settimanale può essere frazionata in dosi più piccole e somministrata il numero di volte desiderato per settimana. Per il dosaggio ogni due settimane, raddoppiare la dose settimanale di Hizentra.

Per ottenere la risposta clinica desiderata può essere necessario adattare la dose. La risposta clinica individuale del paziente dovrebbe essere il criterio principale per l'adattamento della dose.

In caso di peggioramento clinico, la dose può essere aumentata fino alla dose massima settimanale raccomandata di 0,4 g/kg.

La terapia di mantenimento con Hizentra, in pazienti con CIDP, non è stata studiata per periodi superiori a 18 mesi. La durata di qualsiasi trattamento oltre i 18 mesi va personalizzato, sulla base della risposta del paziente e al dimostrato bisogno di un trattamento continuato.

L'efficacia di Hizentra, rispetto al placebo, è stata dimostrata dopo il passaggio da IVIg. Non sono disponibili dati comparativi diretti per Hizentra rispetto alle IVIg. Vedere anche paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, poiché la posologia per ciascuna indicazione è stabilita sulla base del peso corporeo e adattata sulla base dell'esito clinico.

Hizentra è stato valutato in 68 soggetti pediatrici con sindromi da immunodeficienza primaria (PID, *primary immunodeficiency disorders*) di età da 2 a ≤ 12 anni e in 57 adolescenti da 12 a < 18 anni di età. Per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati non sono state necessarie dosi specifiche per la popolazione pediatrica.

Hizentra non è stato valutato in studi clinici su pazienti pediatrici con CIDP di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Poiché la dose è stabilita in base al peso corporeo e adattata sulla base dell'esito clinico delle condizioni sopra riportate, la dose negli anziani non è considerata diversa da quella dei soggetti tra i 18 e i 65 anni di età.

In studi clinici, Hizentra è stato valutato in 13 soggetti con PID di età > 65 anni e non sono stati necessari aggiustamenti specifici della dose per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati.

In studi clinici, Hizentra è stato valutato in 61 soggetti con CIDP di età > 65 anni e non sono stati necessari aggiustamenti specifici della dose per ottenere l'esito clinico desiderato.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Trattamento domiciliare

L'infusione sottocutanea per il trattamento domiciliare deve essere iniziata e monitorata da un operatore sanitario esperto nella guida dei pazienti in terapia domiciliare. L'operatore sanitario deve scegliere la modalità di infusione appropriata (infusione a spinta manuale o mediante dispositivo), in base alla condizione clinica e alle preferenze del paziente. Possono essere usati dispositivi di infusione appropriati per la somministrazione sottocutanea delle immunoglobuline. Il paziente, o la persona che se ne prende cura, deve essere istruito e formato in merito all'uso dei dispositivi di infusione, alla conservazione di un diario del trattamento, al riconoscimento di reazioni avverse gravi e alle misure da adottare qualora si manifestino.

Hizentra può essere infuso in siti quali addome, coscia, parte superiore del braccio e/o parte laterale dell'anca.

È possibile utilizzare più di un dispositivo di infusione contemporaneamente. La quantità di prodotto infusa in un determinato sito può variare. Nei neonati e nei bambini, il sito di infusione può essere cambiato ogni 5-15 mL. Negli adulti possono essere somministrate dosi fino a 50 mL/sito. Non vi è alcun limite al numero di siti di infusione. I siti di infusione devono essere distanti almeno 5 cm.

Velocità di infusione

Hizentra può essere infuso impiegando:

- un dispositivo per infusione, o
- spinta manuale con una siringa

La velocità di infusione iniziale raccomandata dipende dalle necessità individuali del paziente.

Infusione con dispositivo

La velocità di infusione iniziale non deve superare i 20 mL/ora/sito.

Se ben tollerata (vedere anche paragrafo 4.4), la velocità di infusione può essere quindi gradualmente aumentata a 35 mL/h/sito per due successive infusioni. Successivamente, se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose piena per sito e alla velocità massima, un incremento della velocità di infusione delle successive somministrazioni può essere considerato a discrezione del paziente e in base al giudizio degli operatori sanitari.

Infusione a spinta manuale

La velocità di infusione iniziale raccomandata non deve superare 0,5 ml/min/sito (30 ml/ora/sito). Se ben tollerata (vedere anche paragrafo 4.4), la velocità di infusione può essere aumentata fino a 2,0 mL/min/sito (120 mL/ora/sito). Successivamente, se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose piena per sito e alla velocità massima, un incremento della velocità di infusione delle successive somministrazioni può essere considerato a discrezione del paziente e in base al giudizio degli operatori sanitari.

Può essere necessario un ago di calibro 24 o più grande (cioè con un calibro più piccolo) per consentire ai pazienti l'infusione a velocità più elevate. L'uso di aghi più piccoli (ovvero con un calibro più grande) può rendere più difficile la somministrazione manuale di Hizentra. È possibile impiegare un solo sito di infusione per siringa. Se fosse necessaria la somministrazione di una ulteriore siringa di Hizentra, deve essere utilizzato un nuovo ago sterile per iniezione e il sito di infusione deve essere cambiato

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con iperprolinemia tipo I o II.

Hizentra non deve essere somministrato per via endovascolare.

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 prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Hizentra è esclusivamente per uso sottocutaneo. In caso di somministrazione accidentale di Hizentra in un vaso sanguigno, i pazienti possono entrare in stato di shock.

La velocità di infusione raccomandata, indicata nel paragrafo 4.2, deve essere scrupolosamente rispettata. I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e attenta osservazione per tutta la durata dell'infusione, per evidenziare la comparsa di qualsiasi evento avverso.

Determinate reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, raramente, nei pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto contenente immunoglobulina umana normale o quando il trattamento è stato interrotto per più di otto settimane.

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

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale, attraverso una lenta infusione iniziale del prodotto (vedere paragrafo 4.2);
- siano sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati (naïve) con immunoglobulina umana normale, i pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto o i pazienti per i quali sia trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente, devono essere sottoposti a

monitoraggio durante la prima infusione e nell'ora successiva la prima infusione, al fine di rilevare i primi segnali di eventuali reazioni avverse.

Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno venti minuti dopo la somministrazione.

Sospette reazioni di tipo allergico o anafilattico comportano l'interruzione immediata dell'iniezione. In caso di shock, si deve somministrare il trattamento medico standard.

Ipersensibilità

Le vere reazioni allergiche sono rare e possono verificarsi in modo particolare in pazienti con anticorpi anti-IgA, i quali devono essere trattati con particolare cautela. I pazienti con anticorpi anti-IgA, per i quali il trattamento con medicinali a base di IgG per uso sottocutaneo rimane l'unica opzione terapeutica, devono passare alla terapia con Hizentra solo sotto stretta supervisione medica.

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

Tromboembolia

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi, compresi infarto del miocardio, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, sono stati associati all'uso delle immunoglobuline. Deve essere usata cautela nei pazienti con fattori di rischio pregressi per gli eventi tromboembolici (ad esempio, età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di vasculopatia o di episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti con lunghi periodi di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con patologie che aumentano la viscosità ematica).

I pazienti devono essere informati sia riguardo ai primi sintomi di eventi tromboembolici, compresi dispnea, dolore e gonfiore di un arto, deficit neurologici focali e dolore toracico, sia della necessità di contattare immediatamente il medico, alla comparsa di tali sintomi. Il livello di idratazione dei pazienti deve essere sufficiente prima dell'uso delle immunoglobuline.

Sindrome da meningite asettica (AMS)

Casi di AMS sono stati riportati con l'uso di IVIg o SCIg. Solitamente la sindrome fa il suo esordio da diverse ore fino a 2 giorni dopo la terapia con immunoglobulina. La AMS è caratterizzata dai seguenti segni e sintomi: cefalea grave, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito. I pazienti che evidenziano segni e sintomi di AMS devono essere sottoposti a un esame neurologico approfondito, comprendente studi del liquor, per escludere altre cause di meningite. La cessazione della terapia con immunoglobulina può portare alla remissione della AMS nel giro di diversi giorni, senza alcuna sequela.

Informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione delle infezioni causate dall'uso di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma, riguardo agli specifici marcatori di infezione 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 completamente escluso. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus provvisti di involucro, quali HIV, HBV e HCV, e contro i virus senza involucro HAV e parvovirus B19.

L'esperienza clinica riguardo alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline, è sostanzialmente positiva; si presume anche che il contenuto in anticorpi apporti un contributo di rilievo alla sicurezza nei confronti dei virus.

Interferenze con analisi sierologiche

Dopo infusione di immunoglobulina, l'aumento transitorio di anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente, può determinare risultati falsi positivi nelle analisi sierologiche.

La trasmissione passiva di anticorpi contro antigeni eritrocitari, ad es., A, B, D, può interferire con alcune analisi sierologiche sugli allo-anticorpi eritrocitari (test di Coombs).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino/siringa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

Popolazione pediatrica

Per la popolazione pediatrica valgono le stesse avvertenze e precauzioni.

Anziani

Per gli anziani valgono le stesse avvertenze e precauzioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella, per un periodo di almeno sei settimane e fino ad un massimo di tre mesi. Dopo la somministrazione di questo medicinale si devono attendere tre mesi prima di somministrare un vaccino contenente virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a un anno. Pertanto, nei pazienti a cui vengono somministrati vaccini contro il morbillo, si raccomanda di controllare il titolo anticorpale.

Popolazione pediatrica

Per la popolazione pediatrica valgono le stesse interazioni.

Popolazione anziana

Per la popolazione anziana valgono le stesse interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati ottenuti negli studi clinici prospettici, relativi all'uso dell'immunoglobulina umana normale in donne in gravidanza, sono limitati; pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione di Hizentra durante la gravidanza. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si devono attendere effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

Il trattamento continuato della donna in gravidanza garantisce immunità passiva per il neonato.

Allattamento

I dati ottenuti negli studi clinici prospettici, relativi all'uso dell'immunoglobulina umana normale in donne che allattano, sono limitati. Pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione di Hizentra a donne che allattano con latte materno. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce, comunque, che non si devono attendere effetti dannosi sul neonato. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire al trasferimento di anticorpi protettivi al neonato.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da attendersi effetti nocivi sulla fertilità.

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

Hizentra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ad es. per capogiro (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestino reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che queste si risolvano prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Possono verificarsi, occasionalmente, reazioni avverse quali brividi, cefalea, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione arteriosa e moderata lombalgia.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può 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.

Reazioni locali in sede di infusione: tumefazione, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore localizzato, sensazione di prurito, lividi ed eruzione cutanea.

Per informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (ADRs) sono state raccolte in sperimentazioni cliniche con Hizentra da 7 studi di fase III, su pazienti con immunodeficienza primaria (n = 231), 2 studi di fase IV su pazienti con PID (n = 74), 1 studio di fase III (n = 115) e 1 studio di estensione (n = 82) su pazienti con CIDP (totale N = 502 pazienti; 26.646 infusioni).

Le ADRs segnalate in questi studi clinici sono riassunte e classificate secondo la classificazione MedDRA, per sistemi e organi (SOC e livello del termine preferito PT), e la frequenza sotto riportata.

La frequenza per paziente o per infusione è stata valutata secondo i criteri seguenti: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Per le ADRs spontanee successive alla immissione in commercio, la frequenza di segnalazione è categorizzata come non nota.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADR) associate a Hizentra, ottenute da studi clinici e di sorveglianza successiva alla immissione in commercio, tasso di segnalazione per paziente o per infusione

Classificazione per sistemi e organi (SOC, MedDRA)	Frequenza ADRs (Termine MedDRA preferito, PT)	Categoria di frequenza della ADR per paziente	Categoria di frequenza della ADR per infusione
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune	Raro
	Reazione anafilattica	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Non comune
	Capogiro, emicrania	Comune	Raro
	Tremore (inclusa iperattività psicomotoria)	Non comune	Raro
	Meningite asettica	Non comune	Molto raro
	Sensazione di bruciore	Non nota	Non nota

Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune	Molto raro
Patologie vascolari	Iperensione	Comune	Raro
	Rossore	Non comune	Raro
	Eventi embolici e trombotici	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale	Comune	Non comune
	Nausea, vomito	Comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Molto comune	Non comune
	Prurito, orticaria	Comune	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico, artralgia	Comune	Non comune
	Spasmo muscolare, debolezza muscolare	Non comune	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione	Molto comune	Molto comune
	Stanchezza (compreso malessere), piresia	Comune	Non comune
	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, dolore	Comune	Raro
	Brividi (inclusa ipotermia)	Non comune	Raro
	Ulcera in sede di infusione	Non nota	Non nota
Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Raro

Popolazione pediatrica

Studi clinici con Hizentra hanno mostrato un profilo di sicurezza generale simile nei pazienti pediatrici e adulti con PID.

Hizentra non è stato valutato in studi clinici in pazienti pediatrici con CIDP di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Le stesse reazioni avverse possono manifestarsi negli anziani. Informazioni disponibili dagli studi clinici, mostrano che non ci sono differenze nel profilo di sicurezza tra pazienti con età ≥ 65 anni e pazienti più giovani.

L'utilizzo di Hizentra in pazienti di età ≥ 65 anni, dopo la immissione in commercio evidenzia un profilo generale di sicurezza simile tra questo gruppo di età ed i pazienti più giovani.

Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni dettagliate sui fattori di rischio e sul monitoraggio raccomandato.

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze del sovradosaggio non sono note.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline, umane normali, per somministrazione extravascolare, codice ATC: J06BA01.

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 IgG presenti nella popolazione normale e viene abitualmente preparata da pool di plasma di almeno 1.000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella del plasma umano nativo.

Maccanismo d'azione

Nell'immunodeficienza, dosi adeguate di Hizentra possono ripristinare livelli anticorpali di immunoglobulina G anormalmente bassi entro l'intervallo normale e di conseguenza aiutare contro le infezioni.

Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è completamente chiarito, ma include effetti immunomodulanti.

PID

In uno studio Europeo pivotale, multicentrico prospettico a braccio singolo in aperto, un totale di 51 soggetti con sindromi da immunodeficienza primaria, di età compresa tra i 3 e i 60 anni, è stato trattato con Hizentra per un massimo di 41 settimane. La dose media somministrata ogni settimana è stata pari a 0,12 g/kg di peso corporeo (p.c.). Sono stati pertanto ottenuti livelli minimi di IgG durante tutto il periodo di trattamento, con concentrazioni medie comprese tra 7,99 e 8,25 g/L. I soggetti hanno ricevuto in totale 1.831 infusioni settimanali di Hizentra.

In uno studio Statunitense multicentrico prospettico a braccio singolo in aperto, un totale di 49 soggetti con sindromi da immunodeficienza primaria, di età compresa tra 5 e 72 anni, è stato trattato con Hizentra per un massimo di 15 mesi. La dose media somministrata ogni settimana è stata pari a 0,23 g/kg p.c. Sono stati pertanto ottenuti livelli minimi di IgG durante tutto il periodo di trattamento, con concentrazioni medie di 12,53 g/L. I soggetti hanno ricevuto in totale 2.264 infusioni settimanali di Hizentra.

Negli studi clinici su soggetti trattati con Hizentra, non sono state segnalate infezioni batteriche rilevanti durante il periodo di efficacia.

Per valutare la sicurezza e la tollerabilità di velocità di infusione più elevate impiegate con somministrazione manuale e mediante pompa infusione, 49 soggetti con PID di età compresa tra 2 e 75 anni sono stati arruolati nello studio di fase IV multicentrico in aperto, senza randomizzazione, a bracci paralleli HILO (Hizentra Label Optimization) e trattati con Hizentra per almeno 12 settimane (11 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e <18 anni, 35 pazienti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni e 3 pazienti anziani di età >65 anni). Nel primo gruppo di pazienti in trattamento con Hizentra mediante la tecnica di somministrazione manuale (n=16), sono state somministrate da 2 a 7 infusioni a settimana con velocità di infusione di 30, 60 e 120 mL/ora/sito (vedere paragrafo 4.2). Nel secondo gruppo di pazienti in trattamento con Hizentra mediante somministrazione con pompa infusione (n = 18), sono state somministrate infusioni settimanali di Hizentra con velocità di infusione di 25, 50, 75 e 100 mL/ora/sito. In un terzo gruppo, sono stati inoltre valutati volumi di infusione di 25, 40 e 50 mL per sito di Hizentra somministrati settimanalmente mediante pompa infusione (n = 15). In tutti e tre i gruppi, ciascun parametro di infusione è stato utilizzato per 4 settimane, dopodiché i soggetti che hanno completato con successo il numero minimo richiesto di infusioni valide potevano passare al seguente parametro di infusione più elevato.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con risposta positiva a un parametro di infusione più elevato:

Gruppo	Parametro di infusione e percentuale di risposta (%)			
	1. velocità di infusione con somministrazione manuale	30 mL/ora/sito 100,0 %	60 mL/ora/sito 100,0 %	120 mL/ora/sito 87,5 %
2. Velocità di infusione con pompa infusoriale	25 mL/ora/sito 77.8 %	50 mL/ora/sito 77.8 %	75 mL/ora/sito 66.7 %	100 mL/ora/sito 61.1 %
3. Volumi con pompa infusoriale	25 mL/sito 86,7 %	40 mL/sito 73,3 %	50 mL/sito 73,3 %	- -

Definizione di soggetto con risposta: nel gruppo trattato con pompa infusoriale un soggetto che ha eseguito ≥ 3 infusioni valide su 4 per un parametro di infusione; nel gruppo trattato con somministrazione manuale un soggetto che ha eseguito $\geq 60\%$ di infusioni valide per un parametro di infusione. Un'infusione è stata considerata valida se è stato raggiunto $\geq 95\%$ della velocità di infusione o del volume di infusione pianificato per ≥ 1 sito di infusione.

Nel complesso, il numero di infusioni senza reazioni locali gravi rispetto al numero totale di infusioni (tollerabilità) è stato $\geq 0,98$ in tutti i gruppi per tutti i parametri di infusione. In tutti i soggetti, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle concentrazioni minime di IgG sieriche tra il basale al giorno 1 e la fine dello studio.

CIDP

In uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, in gruppi paralleli, denominato PATH [Polineuropatia e Trattamento con Hizentra/*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*], sono state valutate sicurezza, efficacia e tollerabilità di Hizentra, in pazienti con CIDP, 172 adulti con CIDP definita o probabile, precedentemente trattati e che avevano risposto alle IVIg, sono stati randomizzati in gruppi con somministrazione settimanale di 0,2 g/kg p.c. di Hizentra, con somministrazione settimanale di 0,4 g/kg p.c. di Hizentra o con gruppi placebo, e seguiti per le successive 24 settimane.

La durata media dell'esposizione è stata di 118,9 giorni con 0,2 g/kg p.c. e di 129 giorni con 0,4 g/kg p.c. nel gruppo trattato con Hizentra (esposizione massima, rispettivamente, fino a 167 e 166 giorni in ogni gruppo).

I soggetti hanno generalmente utilizzato 4 siti di infusione in parallelo (fino a 8 siti in parallelo). In totale, 57 soggetti hanno ricevuto 1514 infusioni nel gruppo placebo, 57 soggetti hanno ricevuto 2007 infusioni nel gruppo Hizentra di 0,2 g/kg e 58 soggetti hanno ricevuto 2218 infusioni nel gruppo Hizentra di 0,4 g/kg p.c. (in totale 5739 infusioni).

L'*endpoint* primario di efficacia era la percentuale di soggetti che avevano una recidiva di CIDP (definita come un incremento nel punteggio corretto del "Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment" [INCAT ≥ 1 punto], rispetto ai valori basali), o che uscivano dallo studio per qualsiasi altra ragione, nel periodo di trattamento con Hizentra.

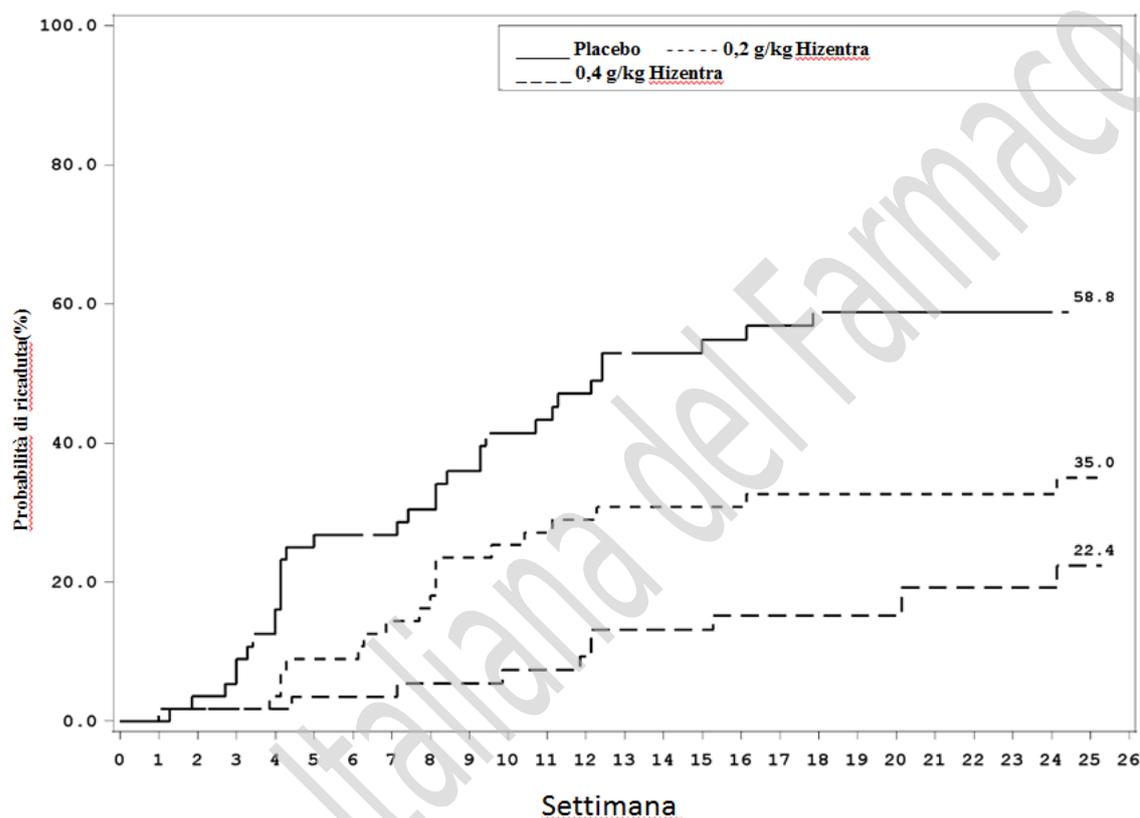
Relativamente all'*endpoint* primario, entrambe le dosi di Hizentra hanno dimostrato superiorità rispetto al placebo. Una percentuale minore, statisticamente significativa, di soggetti trattati con Hizentra, 32,8% con 0,4 g/kg p.c. e 38,6% con 0,2 g/kg p.c., ha avuto recidiva di CIDP o è uscita dallo studio per altri motivi, rispetto al 63,2% dei soggetti trattati con placebo (rispettivamente, $p < 0,001$ o $p = 0,007$). Prendendo in considerazione solo le recidive, l'incidenza di aggravamenti di CIDP era del 19,0% per 0,4 g/kg p.c. di Hizentra e del 33,3% per 0,2 g/kg p.c. di Hizentra, rispetto al 56,1% per il placebo (rispettivamente, $p < 0,001$ o $p = 0,012$).

Di conseguenza, durante il periodo di trattamento fino a 24 settimane Hizentra ha impedito la recidiva in 81% e 67% dei soggetti nei gruppi con 0,4 g/kg p.c. e 0,2 g/kg p.c., rispettivamente, mentre nel gruppo del placebo il 44% dei soggetti non ha avuto ricadute.

È stato valutato l'intervallo di tempo fino alla recidiva di CIDP (Figura 1) e le corrispondenti probabilità di ricaduta della CIDP, basate sulle proiezioni di Kaplan-Meier, erano: placebo 58,8%; 0,2 g/kg p.c. di Hizentra 35,0% e 0,4 g/kg p.c. di Hizentra 22,4%. I rapporti di rischio (95% CI) per la dose più bassa e la dose più elevata, rispetto al placebo, erano rispettivamente 0,48 (0,27, 0,85) e 0,25 (0,12, 0,49).

La differenza osservata tra i gruppi con 0,2 g/kg p.c. e con 0,4 g/kg p.c. di Hizentra, non ha raggiunto significatività statistica.

Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier tempo/recidive a CIDP



Nei punteggi di efficacia (punteggio INCAT, forza di presa media e punteggio Medical Research Council complessivo), i soggetti, in entrambi i gruppi di dosaggio di Hizentra, sono rimasti stabili mentre i soggetti del gruppo placebo sono peggiorati.

I soggetti del gruppo Hizentra ad alto dosaggio sono rimasti stabili nel punteggio percentuale del questionario che correla le attività quotidiane e lo stato di salute (*Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)*). I parametri elettrofisiologici dei soggetti di entrambi i gruppi di dosaggio di Hizentra sono rimasti stabili.

Uno studio di estensione in aperto di fase III, multicentrico, di 48 settimane ha arruolato 82 pazienti con CIDP dallo studio PATH. Lo studio di estensione ha investigato la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia di mantenimento con Hizentra in due dosaggi settimanali, 0,2 g/kg e 0,4 g/kg di peso corporeo. Il disegno dello studio permetteva allo stesso soggetto di ricevere entrambi i dosaggi durante lo studio; 72 soggetti hanno ricevuto il dosaggio di 0,4 g/kg e 73 soggetti hanno ricevuto il dosaggio di 0,2 g/kg durante il periodo di valutazione dell'efficacia. Il periodo medio di valutazione dell'efficacia è stato di 125,8 giorni (range: 1-330) nel gruppo di 0,2 g/kg di peso corporeo e 196,1 giorni (range: 1-330) nel gruppo di 0,4 g/kg di peso corporeo. I pazienti che hanno completato lo studio registrativo PATH senza ricaduta con la dose di 0,4 g/kg di peso corporeo e hanno inizialmente ricevuto questa dose nello studio di estensione hanno avuto un tasso di ricaduta del 5,6% (1/18 pazienti). Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto 0,4 g/kg di peso corporeo nella fase di estensione dello

studio PATH, il 9,7% (7/72 pazienti) ha avuto una ricaduta. I pazienti che hanno completato lo studio PATH senza ricaduta con la dose di 0,2 g/kg di peso corporeo e hanno inizialmente ricevuto questo dosaggio nello studio di estensione hanno avuto un tasso di ricaduta del 50% (3/6 pazienti). Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto 0,2 g/kg di peso corporeo nello studio di estensione, il 47,9% (35/73 pazienti) ha avuto una ricaduta.

Ridurre il dosaggio nello studio di estensione da 0,4 g/kg a 0,2 g/kg di peso corporeo su pazienti che hanno completato lo studio registrativo PATH con entrambi i dosaggi è stato possibile per il 67,9% dei soggetti (19/28 pazienti) senza che si verificasse una ricaduta. Tutti i 9 pazienti con ricaduta hanno recuperato entro 4 settimane di trattamento con la dose di 0,4 g/kg di peso corporeo. La forza di presa, la somma del punteggio MRC e il punteggio percentile R-ODS sono rimasti stabili rispetto al basale per i pazienti che non hanno mai avuto una recidiva nello studio di estensione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Hizentra sono state stabilite in soggetti pediatrici dai 2 ai 18 anni di età. Hizentra è stato valutato in 68 soggetti pediatrici con PID di età da 2 a <12 anni e in 57 soggetti pediatrici di età da 12 a <18 anni. Non ci sono state differenze nei profili di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia rispetto ai soggetti adulti. Non sono state necessarie specifiche correzioni dei dosaggi pediatrici per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati.

Non sono state osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche fra pazienti adulti e pediatrici con PID, partecipanti allo studio.

Hizentra non è stato valutato negli studi clinici in pazienti pediatrici con CIDP al di sotto dei 18 anni.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia tra soggetti con PID di età > 65 anni e soggetti con PID di età compresa tra 18 e 65 anni. Negli studi clinici Hizentra è stato valutato in 13 pazienti con PID di età > 65 anni.

Complessivamente non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia tra soggetti CIDP > 65 anni e soggetti CIDP di età compresa tra 18 e 65 anni. Negli studi clinici su pazienti con CIDP, sono stati trattati con Hizentra 61 soggetti di età > 65 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione sottocutanea di Hizentra, il picco dei livelli sierici si raggiunge dopo circa 2 giorni.

Eliminazione

Le IgG e i complessi-IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

PID

In uno studio clinico di fase III con Hizentra (n = 46), i soggetti che hanno ricevuto dosi settimanali con mediane comprese tra 0,06 e 0,24 g/kg p.c., hanno raggiunto e mantenuto livelli minimi (concentrazione mediana 8,1 g/L), durante un periodo di 29 settimane.

Simulazioni ottenute con l'uso di modelli empirici di Farmacocinetica di Popolazione, hanno suggerito che è possibile ottenere livelli comparabili di esposizione alle IgG ($AUC_{0-14\text{giorni}}$, $C_{\text{min } 14\text{giorni}}$), se Hizentra viene somministrato per via sottocutanea ogni due settimane, utilizzando una dose settimanale doppia durante la terapia di mantenimento.

Queste simulazioni hanno suggerito inoltre la possibilità di ottenere livelli sierici minimi di IgG comparabili, somministrando la dose settimanale di mantenimento di Hizentra in quantità proporzionali, con frequenza maggiore rispetto a una volta la settimana (per es., 2 volte la settimana, 3 volte la settimana, 5 volte la settimana o tutti i giorni).

La simulazione della mancata somministrazione di 2-3 dosi giornaliere, ha portato a una riduzione mediana dei livelli sierici di IgG di $\leq 4\%$, rispetto a una posologia giornaliera costante. Ripristinando le dosi non somministrate, dopo la ripresa della somministrazione giornaliera, si è osservato il

recupero del profilo della concentrazione mediana entro 2 o 3 giorni. Tuttavia, se le dosi saltate non venivano ripristinate dopo la ripresa della somministrazione, sono state necessarie fino a 5-6 settimane per tornare a livelli minimi di IgG allo stato stazionario.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti PID adulti e pediatrici in studio.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti PID di età > 65 anni e soggetti da 18 a 65 anni di età.

CIDP

Nello studio PATH, i soggetti (n = 172) hanno mantenuto i livelli minimi per un periodo di 24 settimane dopo aver ricevuto dosi settimanali di 0,2 g/kg p.c. e di 0,4 g/kg p.c., rispettivamente. La concentrazione minima media di IgG (SD), dopo trattamento con Hizentra, nel gruppo con 0,4 g/kg p.c. era 20,4 (3,24) g/L e 15,4 (3,06) g/L nel gruppo con 0,2 g/kg p.c.

Nello studio PATH, le simulazioni con modelli farmacocinetici di popolazione suggeriscono che un'esposizione comparabile alle IgG (C_{max} , $AUC_{0-14\text{giorni}}$, $C_{min\ 14\text{giorni}}$) è raggiunta quando la doppia dose settimanale di Hizentra viene somministrata ogni due settimane nei soggetti con CIDP.

Queste simulazioni suggeriscono inoltre che una paragonabile esposizione alle IgG sia conseguentemente raggiunta quando, nella popolazione dei pazienti con CIDP, la dose di mantenimento settimanale di Hizentra viene divisa in diverse, più frequenti somministrazioni (da 2 a 7 volte alla settimana).

Popolazione pediatrica

Hizentra non è stato valutato in studi clinici su pazienti pediatrici con CIDP, di età inferiore ai 18 anni.

Popolazione anziana

Complessivamente non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti con CIDP > 65 anni di età e soggetti da 18 a 65 anni di età.

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 Hizentra è stata valutata in diversi studi preclinici, con particolare attenzione all'eccipiente L-prolina. Sulla base di studi di sicurezza farmacologica e tossicità, i dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-prolina

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Una volta aperto il flaconcino o la confezione della siringa pre-riempita, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino o la confezione della siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini

5, 10 o 20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro tipo I) e 50 mL di soluzione in un flaconcino (vetro tipo II), con tappo (alobutile), capsula di chiusura (ghiera in alluminio) e disco a strappo (plastica).

Confezione da 1, 10 o 20 flaconcini:

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

10 g / 50 mL

Siringhe pre-riempite

5, 10 o 20 mL di soluzione in una siringa pre-riempita (copolimero di cicloolefine (COC)) in blister con un pacchetto assorbente di ossigeno.

Confezione da 1 o 10 siringhe pre-riempite:

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

I tamponi imbevuti di alcool, gli aghi e gli altri dispositivi o dotazioni non sono contenuti nella confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Hizentra è fornito come soluzione pronta per l'uso, in flaconcini monouso o in siringhe pre-riempite monouso. Siccome la soluzione non contiene conservanti, Hizentra deve essere utilizzato/infuso il prima possibile dopo l'apertura del flaconcino o della confezione della siringa pre-riempita

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

La soluzione deve essere limpida e di colore giallo pallido o marrone chiaro.

Le soluzioni che sono torbide o che contengono depositi non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato, i rifiuti derivati da tale medicinale e il pacchetto assorbente di ossigeno 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

Flaconcini

EU/1/11/687/001

041157013/E

EU/1/11/687/002

041157025/E

EU/1/11/687/003

041157037/E

EU/1/11/687/004

041157049/E

EU/1/11/687/005

041157052/E

EU/1/11/687/006

041157064/E

EU/1/11/687/010

041157102/E

EU/1/11/687/011

041157114/E

EU/1/11/687/012

041157126/E

EU/1/11/687/013

041157138/E

EU/1/11/687/014

041157140/E

Siringhe pre-riempite

EU/1/11/687/015

041157153/E

EU/1/11/687/016

041157165/E

EU/1/11/687/017

041157177/E

EU/1/11/687/018

041157189/E

EU/1/11/687/019

EU/1/11/687/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 aprile 2011

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'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 e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3000 Berna 22
Svizzera

o

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

Nome e 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 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 (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*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco