

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ig VENA 50 g/l Soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg).

Un ml di soluzione contiene:

Immunoglobulina umana normale 50 mg
(purezza: almeno il 95% di IgG)

Un flaconcino da 20 ml contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 50 ml contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 100 ml contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 200 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 62,1 %

IgG₂ 34,8 %

IgG₃ 2,5 %

IgG₄ 0,6 %

Il contenuto massimo di IgA è 50 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti:

Il prodotto contiene 100 mg di maltosio per ml.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo pallido.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con produzione di anticorpi compromessa
- Immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti che soffrono di infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e **insufficienza anticorpale specifica comprovata (PSAF)*** o livello sierico di IgG <4 g/l

*PSAF= mancato innalzamento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG in risposta al vaccino antipneumococcico con antigene polisaccaridico e polipeptidico.

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

- Trombocitopenia immune primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di sanguinamenti o prima di interventi chirurgici per correggere la conta piastrinica
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki (in combinazione con acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 4.2)
- Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (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 con esperienza nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

La dose deve essere personalizzata per ogni paziente in base alla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un adattamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

I seguenti schemi posologici possono essere usati come riferimento.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Il regime posologico deve indurre il raggiungimento di un livello base di IgG (misurato prima della successiva infusione) di almeno 6 g/l o entro il normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. Dall'inizio della terapia, sono necessari da 3 a 6 mesi per raggiungere un equilibrio (stato stazionario dei livelli di IgG). La dose iniziale raccomandata è di 0,4 – 0,8 g/kg in unica somministrazione seguiti da almeno 0,2 g/kg somministrati ogni 3-4 settimane.

La dose richiesta per raggiungere un livello base di 6 g/l di IgG è nell'ordine di 0,2 – 0,8 g/kg/mese. L'intervallo tra le dosi varia da 3 a 4 settimane dopo che si è raggiunto lo stato stazionario.

I livelli base di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni.

Può essere necessario aumentare la dose e raggiungere livelli base più elevati per ridurre la frequenza di infezioni batteriche.

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)

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

I livelli base di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza dell'infezione. La dose deve essere aggiustata al bisogno per ottenere una protezione ottimale contro le infezioni, un aumento può essere necessario in pazienti con infezione persistente; una diminuzione della dose può essere presa in considerazione quando il paziente rimane privo di infezione.

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8 – 1 g/kg somministrati il giorno 1; questa dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni;
- 0,4 g/kg al giorno per 2 - 5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di ricadute.

Sindrome di Guillain Barré

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

Malattia di Kawasaki

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

Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP)

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

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

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

Se la terapia è efficace, la sua somministrazione a lungo termine è a discrezione del medico in base alla risposta del paziente e alla risposta di mantenimento. Il dosaggio e gli intervalli possono dover essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

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

Dosi 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 non si osserva alcun effetto del trattamento dopo 6 mesi, il trattamento deve essere interrotto.

Se la terapia è efficace, la sua somministrazione a lungo termine è a discrezione del medico in base alla risposta del paziente e alla risposta di mantenimento. Il dosaggio e gli intervalli possono dover essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

Le dosi raccomandate sono riassunte nella seguente tabella:

| Indicazione | Dose | Frequenza delle iniezioni |
|---|---|---|
| Terapia sostitutiva | | |
| Sindromi da immunodeficienza primaria | Dose iniziale: 0,4 – 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 – 0,8 g/kg | ogni 3 – 4 settimane |
| Immunodeficienze Secondarie (come definite nel paragrafo 4.1) | 0,2 - 0,4 g/kg | ogni 3 – 4 settimane |
| <u>Immunomodulazione:</u> | | |
| Trombocitopenia immune primaria | 0,8 - 1 g/kg Oppure 0,4 g/kg/die | il giorno 1, possibilmente ripetendo una volta entro 3 giorni per 2 – 5 giorni |
| Sindrome di Guillain Barrè | 0,4 g/kg/die | per 5 giorni |
| Malattia di Kawasaki | 2 g/kg | in dose singola, in associazione con acido acetilsalicilico |
| Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) | Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg | in dosi suddivise in 2 – 5 giorni ogni 3 settimane in 1 – 2 giorni |
| Neuropatia motoria multifocale (MMN) | Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg Oppure | in 2 – 5 giorni consecutivi ogni 2 – 4 settimane Oppure |

| | | |
|--|--------|--------------------------------------|
| | 2 g/kg | ogni 4 – 8 settimane in 2 – 5 giorni |
|--|--------|--------------------------------------|

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti poiché la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo e aggiustata in base all'esito clinico delle suddette condizioni.

Insufficienza epatica

Non ci sono evidenze per richiedere un adeguamento della dose.

Insufficienza renale

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

Anziani

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

CIDP

A causa della rarità della malattia e, conseguentemente, dell'esiguo numero complessivo di pazienti, l'esperienza nell'utilizzo di immunoglobuline endovenose in bambini affetti da CIDP è limitata; pertanto, sono disponibili solo dati di letteratura. Tuttavia, i dati pubblicati sono concordi nel dimostrare che il trattamento con IVIg è ugualmente efficace nell'adulto e nel bambino, in linea con quanto avviene per le indicazioni riconosciute per le IVIg.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

L'immunoglobulina umana normale deve essere infusa per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (10 - 20 gocce al minuto) per 20 - 30 minuti. Vedere il paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, è necessario ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,85 ml/kg/h (40 gocce/minuto).

Nei pazienti affetti da PID che tollerano la velocità di infusione di 0,92 ml/kg/h, la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente a 2 ml/kg/h, 4 ml/kg/h, fino ad un massimo di 6 ml/kg/h, ogni 20-30 minuti e solo se il paziente tollera bene l'infusione.

In generale, il dosaggio e la velocità di infusione devono essere singolarmente adattati in base alle esigenze del paziente. A seconda del peso corporeo, del dosaggio e dell'insorgenza di reazioni avverse, il paziente può non raggiungere la massima velocità di infusione. In caso di reazione avversa, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere ripresa applicando la velocità più appropriata per il paziente.

Vedere anche il paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Nei pazienti pediatrici (0-18 anni) e negli anziani (> 64 anni), la velocità iniziale di somministrazione deve essere di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (10 - 20 gocce al minuto) per 20-30 minuti. Se ben tollerata e sulla base delle condizioni cliniche del paziente, la velocità di infusione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,85 ml/kg/h (40 gocce/minuto).

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con deficienza selettiva di IgA che hanno sviluppato anticorpi anti IgA, in quanto la somministrazione di un prodotto contenente IgA può provocare anafilassi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo prodotto contiene 100 mg di maltosio per ml come eccipiente. L'interferenza del maltosio con i test della glicemia può portare ad una sovrastima dei valori di glucosio e, di conseguenza, ad una non adeguata somministrazione di insulina, che può causare uno stato di ipoglicemia con rischio di vita e la morte del paziente. Inoltre, i casi di reale ipoglicemia possono non essere trattati se lo stato ipoglicemico è mascherato da valori di glucosio falsamente elevati. *Per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 4.5.* Per l'insufficienza renale acuta vedere sotto.

Questo medicinale contiene circa 3 mmol/litro (oppure 69 mg/litro) di sodio. Da tenere in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a regime sodico controllato.

Tracciabilità

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

Precauzioni per l'uso

Potenziali complicazioni possono essere spesso evitate assicurandosi che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale somministrando all'inizio il prodotto lentamente (velocità di infusione 0,46 – 0,92 ml/kg/h);
- siano controllati attentamente per qualunque sintomo durante il periodo di infusione. In particolare, i pazienti che ricevono per la prima volta immunoglobulina umana normale, i pazienti che hanno cambiato tipo di prodotto a base di IVIg e i pazienti per i quali è trascorso un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione, devono essere controllati in ospedale durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per individuare potenziali segnali di reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- una adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- il controllo del volume urinario
- il controllo del livello di creatinina sierica
- di evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5).

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

Reazione all'infusione

Alcune reazioni avverse (ad esempio mal di testa, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore lombare, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata indicata nel paragrafo 4.2 deve essere attentamente seguita. I pazienti devono essere strettamente monitorati e osservati attentamente per qualsiasi sintomo durante il periodo di infusione.

Le reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente

- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta o, in rari casi, quando il prodotto medicinale a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o nel caso di un lungo intervallo dall'infusione precedente
- in pazienti con infezione non trattata o infiammazione cronica

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

L'anafilassi può svilupparsi in pazienti:

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

In caso di shock, deve essere eseguito il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

Esistono evidenze cliniche che dimostrano una relazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici come infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso l'ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume siano correlati ad un aumento relativo della viscosità del sangue dovuto ad un elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Bisogna essere cauti nella prescrizione e nell'infusione di IVIg in pazienti obesi ed in pazienti con fattori di rischio pre-esistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattie vascolari o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici ereditari o acquisiti, pazienti immobilizzati per un periodo prolungato, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

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

Insufficienza renale acuta

In pazienti che hanno ricevuto IVIg sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta. Nella maggior parte dei casi, i fattori di rischio sono stati identificati ed includono insufficienza renale pre-esistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore a 65 anni.

I parametri renali devono essere valutati prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti ritenuti potenzialmente a rischio di sviluppare insufficienza renale acuta, e di nuovo a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla più bassa velocità di infusione e dose praticabili. In caso di alterazioni della funzione renale deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con IVIg.

Anche se casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono stati messi in relazione con l'uso di molti prodotti medicinali a base di IVIg contenenti vari eccipienti come il saccarosio, il glucosio e il maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio può essere preso in considerazione l'uso di prodotti a base di IVIg che non contengono questi eccipienti. Ig VENA contiene maltosio (vedere gli eccipienti al paragrafo 6.1).

Sindrome da meningite asettica (AMS)

La sindrome da meningite asettica può manifestarsi in combinazione con il trattamento con IVIg. Generalmente la sindrome inizia dopo un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dal trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS si può manifestare più frequentemente in associazione con alte dosi di IVIg (2 g/kg).

I pazienti che presentano tali segni e sintomi devono ricevere un esame neurologico completo, compresi gli studi del CSF, per escludere altre cause di meningite.

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

Anemia emolitica

I prodotti a base di IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine ed indurre il rivestimento in vivo dei globuli rossi con le immunoglobuline, causando una

reazione antiglobulinica 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. I pazienti che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio per la rilevazione di segni clinici e sintomi di emolisi. (Vedere il paragrafo 4.8).

Neutropenia/Leucopenia

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

Danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg sono stati riportati alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno (danno polmonare acuto associato a trasfusione, TRALI). Il TRALI è caratterizzato da ipossia severa, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre ed ipotensione. I sintomi associati al TRALI tipicamente compaiono durante la trasfusione o entro 6 ore dalla trasfusione, generalmente entro 1-2 ore. Pertanto, i pazienti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione con il prodotto deve essere immediatamente interrotta in caso di comparsa di reazioni avverse polmonari. Il TRALI è una condizione che può mettere il paziente in pericolo di vita richiedendo l'immediato ricovero in reparto di terapia intensiva.

Interferenze con i test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, l'aumento transitorio di vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare risultati falsamente positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, es. A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi dei globuli rossi, per esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro HAV.

Le misure adottate hanno un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

C'è un'esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A e del parvovirus B19 con le immunoglobuline e si può presumere che il contenuto di anticorpi apporti un importante contributo alla sicurezza virale.

Si raccomanda fortemente ogni volta che si somministra Ig VENA ad un paziente, di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Casi di glicosuria sono stati riportati in pazienti pediatrici dopo somministrazione di Ig VENA. Questi eventi sono abitualmente leggeri e transitori senza segni clinici.

Ig VENA contiene 100 mg di maltosio per ml come eccipiente. Nei tubuli renali, il maltosio è idrolizzato a glucosio, il quale viene riassorbito e escreto nelle urine generalmente solo in piccola parte. Il riassorbimento del glucosio è un meccanismo dipendente dall'età. L'aumento transitorio del maltosio nel plasma può superare la capacità del rene di riassorbire lo zucchero e risultare in un test positivo per il glucosio nelle urine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini a virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può alterare per un periodo di almeno 6 settimane e fino a 3 mesi, l'efficacia dei vaccini a virus vivi attenuati come quelli per il morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo prodotto, deve trascorrere un intervallo di tre mesi prima della vaccinazione con vaccini a virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, questo indebolimento della risposta può durare anche fino ad un anno. Quindi nei pazienti che ricevono il vaccino del morbillo deve essere controllato il livello degli anticorpi.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Test della glicemia

Alcuni sistemi di misurazione della glicemia (per esempio, quelli basati sulla glucosio deidrogenasi pirrolochinolina chinone (GDH-PQQ) o sul metodo colorimetrico della glucosio-ossidoreduttasi) riconoscono falsamente il maltosio (100 mg/ml) contenuto in Ig VENA come glucosio. Questo può risultare in una lettura di valori di glicemia falsamente elevati durante l'infusione e per un periodo di circa 15 ore successivamente alla fine dell'infusione e, conseguentemente, in una inadeguata somministrazione di insulina, causando un pericolo di vita o addirittura una fatale ipoglicemia. Inoltre, casi di reale ipoglicemia possono non essere trattati se lo stato ipoglicemico è mascherato da valori di glucosio falsamente elevati. Di conseguenza, durante la somministrazione di Ig VENA o di altri prodotti parenterali contenenti maltosio, la misurazione della glicemia deve essere fatta con metodi glucosio-specifici.

Le istruzioni d'uso del sistema per la misurazione della glicemia, incluse quelle delle strisce reattive, devono essere attentamente controllate per stabilire se il sistema è appropriato per l'utilizzo nei pazienti trattati con prodotti parenterali contenenti maltosio. Qualora ci fossero dubbi, contattare il produttore del sistema di misurazione per determinare l'appropriatezza d'impiego in concomitanza d'uso di prodotti parenterali contenenti maltosio.

Popolazione pediatrica

Sebbene non siano stati condotti studi specifici d'interazione nella popolazione pediatrica, non si attendono differenze rispetto ai pazienti adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela in donne gravide o in madri che allattano. È stato dimostrato che i prodotti a base di IVIg attraversano la placenta in modo crescente durante il terzo trimestre di gravidanza.

L'esperienza clinica con le immunoglobuline indica che non sono da aspettarsi effetti dannosi sul decorso della gravidanza o sul feto e sul neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte umano. Non sono previsti effetti negativi su neonati/bambini allattati al seno.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si devono attendere effetti dannosi sulla fertilità.

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

La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere alterata da alcune reazioni avverse associate ad Ig VENA. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

- brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgie, calo della pressione del sangue e dolore lombare di moderata intensità
- reazioni emolitiche reversibili; specialmente in quei pazienti con gruppi sanguigni A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede trasfusione
- (raramente) un improvviso calo della pressione sanguigna e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità alla precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (incluso lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche come infarto miocardico, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di aumento del livello di creatinina sierica e/o insorgenza di insufficienza renale acuta
- casi di danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI)

La sicurezza di Ig VENA è stata valutata in quattro studi clinici, durante i quali è stato somministrato un totale di 1189 infusioni. Lo studio sulla CIDP ha coinvolto 24 pazienti con Poliradiculoneuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante (CIDP), che hanno ricevuto Ig VENA per un totale di 840 infusioni somministrate. Nello studio clinico sulla PID, sono stati reclutati 16 pazienti con Immunodeficienza Primaria (PID), i quali hanno ricevuto un totale di 145 infusioni. Lo studio sulla ITP ha interessato 15 soggetti con Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), per un totale di 80 infusioni somministrate. Nello studio su ID/ITP, 43 pazienti affetti da Immunodeficienza (ID) o Trombocitopenia Immune Primaria (ITP) sono stati arruolati ed hanno ricevuto un totale di 124 infusioni.

Elenco delle Reazioni Avverse

Le tabelle seguenti sono state stilate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello termine preferito).

La Tabella 1 presenta le reazioni avverse avvenute durante gli studi clinici e la Tabella 2 presenta le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) e molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici si basano sulla percentuale rispetto al numero di infusioni (numero totale di infusioni: 1189).

Le reazioni avverse derivate dall'utilizzo del farmaco dopo l'immissione in commercio sono elencate con frequenza *non nota*, dal momento che queste reazioni sono riportate spontaneamente e provengono da una popolazione di dimensione non nota e non è possibile stimare realisticamente la loro frequenza.

Fonte della banca dati sulla sicurezza (ad esempio, da studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione e/o segnalazioni spontanee)

| Tabella 1 | | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Frequenza delle Reazioni Avverse durante gli Studi Clinici | | | |
| Classificazione per Sistemi e Organi secondo | Reazione avversa | Frequenza per paziente | Frequenza per infusione |

| MedDRA(SOC) | | | |
|--|----------------------------------|--------|------------|
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea, sonnolenza | Comune | Raro |
| Patologie gastrointestinali | Nausea | Comune | Raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Dolore dorsale | Comune | Non comune |
| | Mialgia | Comune | Raro |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Astenia, affaticamento, piressia | Comune | Raro |

| Tabella 2 | | | |
|--|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Reazioni Avverse durante l'esperienza post-marketing | | | |
| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC) | Reazione avversa | Frequenza per paziente | Frequenza per infusione |
| Infezioni ed infestazioni | Meningite asettica | Non nota | Non nota |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Emolisi, anemia emolitica | Non nota | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Shock anafilattico, ipersensibilità | Non nota | Non nota |
| Disturbi psichiatrici | Stato confusionale | Non nota | Non nota |
| Patologie del sistema nervoso | Accidente cerebrovascolare, cefalea, capogiro, tremore, parestesia | Non nota | Non nota |
| Patologie cardiache | Infarto del miocardio, cianosi, tachicardia, bradicardia, palpitazioni | Non nota | Non nota |
| Patologie vascolari | Trombosi venosa profonda, embolia, ipotensione, ipertensione, pallore | Non nota | Non nota |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Embolia polmonare, edema polmonare, broncospasmo, dispnea, tosse | Non nota | Non nota |
| Patologie gastrointestinali | Vomito, diarrea, nausea, dolore addominale | Non nota | Non nota |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Angioedema, orticaria, eritema, dermatite, eruzione cutanea, prurito, eczema, iperidrosi | Non nota | Non nota |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia, dolore dorsale, mialgia, dolore al collo, rigidità muscoloscheletrica | Non nota | Non nota |
| Patologie renali e urinarie | Lesione renale acuta | Non nota | Non nota |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Flebite in sede di iniezione, piressia, brividi, dolore toracico, edema della faccia, malessere | Non nota | Non nota |
| Esami diagnostici | Pressione arteriosa ridotta, | Non nota | Non nota |

| Tabella 2 | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Reazioni Avverse durante l'esperienza post-marketing | | | |
| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC) | Reazione avversa | Frequenza per paziente | Frequenza per infusione |
| | creatinina ematica aumentata | | |

Per la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelle negli adulti.

Una glicosuria transitoria è stata osservata dopo somministrazione di Ig VENA. Questo evento potrebbe essere dovuto al maltosio contenuto in Ig VENA ed alla diversa capacità dei tubuli renali di riassorbire il glucosio, che è un meccanismo età-dipendente.

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

Il sovradosaggio può portare ad un sovraccarico di liquidi e ad iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi pazienti anziani o pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. E' di solito preparata da un pool di plasma proveniente da non meno di 1000 donazioni. Ha una distribuzione di sottoclassi di immunoglobuline G strettamente proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale possono riportare alla normalità livelli di immunoglobuline G abnormemente bassi.

Il meccanismo d'azione nelle indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è pienamente chiarito.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono stati condotti 4 studi clinici con Ig VENA: tre studi riguardanti l'efficacia e la sicurezza in pazienti affetti da Immunodeficienza Primaria (PID), Trombocitopenia Immune Primaria (ITP) e Poliradiculoneuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante (CIDP); e uno studio sulla sicurezza e la tollerabilità di Ig VENA somministrata con velocità di infusione crescenti in pazienti con Immunodeficienza (ID) o ITP.

Uno studio di fase III, prospettico, aperto, in pazienti con sindromi da Immunodeficienza Primaria (KB028) ha valutato il profilo farmacocinetico di Ig VENA come obiettivo primario. Efficacia terapeutica,

in termini di profilassi per episodi di infezione, e sicurezza, in termini di tollerabilità a breve termine, sono stati identificati come obiettivi secondari. Quindici pazienti dei 16 arruolati, di età compresa tra 28 e 60 anni, sono stati valutati per l'efficacia e trattati per 24 settimane con Ig VENA (totale di 140 infusioni). Il profilo farmacocinetico di Ig VENA ha mostrato un'emivita, ragionevolmente in accordo ai dati riportati in letteratura, di 26,4 giorni. Un paziente ha sviluppato polmonite dopo 18 settimane di terapia con Ig VENA, avendo, però, sofferto di infezioni polmonari severe anche nei 10 anni precedenti. Nessuna infezione seria è stata riportata negli altri pazienti arruolati.

I dati ottenuti con lo studio KB028 indicano che Ig VENA è sicuro ed efficace nel trattamento di sindromi da Immunodeficienza Primaria.

Lo studio ITP (KB027) è stato uno studio di fase III, aperto, prospettico, per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di Ig VENA in pazienti adulti con porpora trombocitopenica cronica idiopatica. L'obiettivo primario è stato la valutazione dell'incremento della conta piastrinica. Gli obiettivi secondari sono stati: la riduzione degli eventi emorragici, la durata della risposta piastrinica e l'incidenza degli eventi avversi. Quindici pazienti hanno ricevuto una dose totale di 2 g/kg ciascuno, suddivisa in 5 infusioni giornaliere di 400 mg/kg in giorni consecutivi. Un secondo ciclo di 2 g/kg per peso corporeo è stato dato ad un paziente nei primi 14 giorni. Il numero totale di infusioni somministrate è stato di 80. Tutti i pazienti arruolati hanno raggiunto una conta piastrinica di $\geq 50 \times 10^9/l$, eccetto uno che ha ricevuto il secondo ciclo di terapia ma che non ha raggiunto la conta piastrinica in obiettivo (tasso di risposta 93.3%, 90% CI da 68.1 a 99.8). Nessun evento avverso è stato riportato.

I risultati ottenuti dallo studio KB027 hanno fornito evidenze di tollerabilità ed efficacia terapeutica di Ig VENA in pazienti con ITP.

Nello studio di fase III KB057, per la valutazione della tollerabilità e della sicurezza di Ig VENA somministrato a velocità crescenti, sono stati arruolati 43 pazienti adulti: 38 con ID e 5 con ITP, i quali hanno ricevuto Ig VENA a dosaggi approvati in accordo ad entrambe le indicazioni.

Trentasette pazienti con ID sono stati osservati per 3 infusioni e 1 paziente con ID per 2 infusioni. Quattro pazienti con ITP hanno ricevuto la dose pianificata per loro in 2 infusioni giornaliere, mentre ad 1 paziente la dose è stata somministrata in 3 giorni (totale di infusioni: 124). Alla seconda infusione, ventotto pazienti dei 43 arruolati sono stati trattati alla velocità massima di 8 ml/kg/h; tredici pazienti dei 43 arruolati hanno raggiunto solo una velocità massima di infusione di 6 ml/kg/h, perché l'infusione è stata terminata prima che la velocità potesse essere aumentata allo step successivo di incremento. Durante lo studio clinico, due pazienti non hanno raggiunto gli 8 ml/kg/h poiché hanno sviluppato 3 reazioni avverse durante l'infusione con velocità più basse.

I risultati ottenuti dallo studio mostrano che Ig VENA, somministrato a velocità di infusione crescente, è stato ben tollerato sia in pazienti con ID sia in pazienti con ITP e che si è potuto aumentare la velocità di infusione fino ad un massimo di 6 ml/kg/h e, in un numero limitato di pazienti, fino a 8 ml/kg/h.

Reazioni avverse sono state riportate in meno del 10% dei pazienti affetti da ID e sono state reazioni associate, generalmente, alla somministrazione di IVIg (ad esempio: piressia, dolore alla schiena, mialgia, astenia, sonnolenza e affaticamento).

Nessuna reazione avversa seria è stata riportata così come non state riportate reazioni locali al sito di infusione.

Studio clinico condotto con Ig VENA in pazienti affetti da Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizante (CIDP):

Lo studio in doppio cieco, controllato di Fase III sulla tollerabilità ed efficacia del trattamento a lungo termine con alte dosi di immunoglobuline per via endovenosa *versus* alte dosi di metilprednisolone per via endovenosa (IVMP) nella CIDP (KB034) è stato condotto su un totale di 46 pazienti adulti affetti da CIDP, randomizzati per ricevere Ig VENA (dose: 2g/Kg/mese in 4 giorni consecutivi per 6 mesi) oppure IVMP (dose: 2g/mese in 4 giorni consecutivi per 6 mesi).

Dieci dei 21 pazienti trattati con IVMP (47,6%) hanno completato i 6 mesi dello studio contro i 21/24 pazienti trattati con Ig VENA (87,5%) ($p=0,0085$). La probabilità cumulativa dell'interruzione del trattamento è stata significativamente più elevata con IVMP rispetto a Ig VENA a 15 giorni, 2 mesi e 6 mesi. 11 pazienti hanno interrotto il trattamento con IVMP: otto per un progressivo peggioramento dopo

l'inizio del trattamento o per mancato miglioramento dopo due cicli di terapia (rispettivamente 5 e 3 pazienti), uno per evento avverso (gastrite) (9,1%) e due per ritiro volontario (18,2%). Tre pazienti hanno interrotto il trattamento con Ig VENA a causa di un progressivo peggioramento dopo l'inizio della terapia oppure per mancato miglioramento dopo due cicli di terapia (rispettivamente 2 ed 1 paziente). Tutti i pazienti che hanno mostrato peggioramento o mancato miglioramento a seguito del trattamento con IVMP o IVIg sono passati alla terapia alternativa, mentre i tre pazienti che hanno interrotto IVMP a seguito di evento avverso o per ritiro volontario hanno rifiutato di ricevere ulteriore terapia.

Nella seguente tabella sono riassunti i risultati riguardanti gli endpoints secondari dello studio (le differenze statisticamente significative sono riportate in grassetto):

| Endpoint secondari | Popolazione Intention To Treat (ITT) | | | Popolazione Per Protocol (PP) | | |
|---|--------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|---------------|
| | IgVENA 10 g/200 ml | MPIV | p | IgVENA 10 g/200 ml | MPIV | p |
| Tasso di recidiva* | 45.8% (n 11/24) | 52.4% (n 11/21) | 0.7683 | 38.1% (n 8/21) | 0% (n 0/10) | 0.0317 |
| Scala MRC [delta (p)] | +4.7 (0.0078) | +1.8 (0.1250) | 0.6148 | +4.0 (0.0469) | +2.0 (0.5000) | 0.5473 |
| Scala INCAT (p) | 0.0004 | 0.1877 | 0.3444 | 0.0057 | 0.2622 | 0.9065 |
| Soglia vibratoria – malleolo mediale destro (p) | <0.0001 | 0.6515 | 0.0380 | 0.0009 | 0.2160 | 0.4051 |
| Forza del pugno destro [delta (p)] | +19.4 (0.0005) | +5.4 (0.6169) | 0.0641 | +16.5 (0.0044) | +14.7 (0.0156) | 0.5012 |
| Forza del pugno sinistro [delta (p)] | +16.9 (0.0011) | +8.8 (0.1170) | 0.1358 | +12.7 (0.0014) | +10.5 (0.0156) | 0.3330 |
| Tempo di percorrenza 10 metri [delta (p)] | -3.2 (0.0025) | -0.5 (0.2051) | 0.0800 | -3.5 (0.0043) | -2.0 (0.4453) | 0.2899 |
| Scala ONLS (p) | 0.0006 | 0.0876 | 0.4030 | 0.0033 | 0.0661 | 0.8884 |
| Scala Rankin (p) | 0.0006 | 0.0220 | 0.3542 | 0.0132 | 0.2543 | 0.8360 |
| Scala Rotterdam [delta (p)] | +1.4 (0.0071) | +1.3 (0.0342) | 0.6465 | +1.1 (0.0342) | +1.1 (0.0859) | 0.4056 |
| SF-36 Qualità della vita | +14.2 (0.0011) | +16.7 (0.0008) | 0.3634 | +11.1 (0.0091) | +16.0 (0.1094) | 0.6518 |

*ITT: durante lo studio (12 mesi); PP: nella fase di follow-up (6 mesi)

Popolazione pediatrica

Dati pubblicati relativi a studi di sicurezza ed efficacia non hanno dimostrato differenze significative tra adulti e bambini affetti dalla medesima patologia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Si distribuisce in modo relativamente rapido fra il plasma ed il fluido extravascolare; dopo circa 3-5 giorni viene raggiunto un equilibrio fra i compartimenti intra ed extravascolare.

L'immunoglobulina umana normale ha un'emivita di circa 26 giorni. Questa emivita può variare da paziente a paziente, particolarmente nelle immunodeficienze primarie.

Le IgG ed i complessi di IgG sono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

Popolazione pediatrica

Dati pubblicati relativi a studi di farmacocinetica non hanno rilevato differenze significative tra adulti e bambini affetti dalla medesima patologia.

Non sono disponibili dati riguardanti le proprietà farmacocinetiche in pazienti pediatriche affetti da CIDP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali dell'organismo umano. Inoltre, dato che negli studi su animali la somministrazione di immunoglobuline può portare alla formazione di anticorpi, i dati sulla sicurezza preclinica sono limitati. Tuttavia, i pochi studi su animali non hanno mostrato rischi speciali per l'uomo, sulla base di studi di tossicità acuta e subacuta.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltosio.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta che il contenitore per l'infusione è stato aperto, il contenuto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Prima dell'utilizzo ed entro la data di scadenza, i flaconcini da 50, 100 e 200 ml possono essere conservati a temperatura ambiente, non superiore ai 25°C, per un massimo di 6 mesi consecutivi. Dopo questo periodo il prodotto deve essere smaltito. In ogni caso, il prodotto non può più essere riposto in frigorifero se conservato a temperatura ambiente.

La data di inizio della conservazione a temperatura ambiente deve essere riportata sulla scatola esterna.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 ml di soluzione in un singolo flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma in alobutile).

50 ml, 100 ml e 200 ml di soluzione in un singolo flaconcino (vetro di tipo I), con tappo (gomma in alobutile), etichetta con appendino estendibile integrato (flaconcino + appendino estendibile).

Confezioni:

Confezioni singole:

1 flaconcino contenente 1 g/20 ml

1 flaconcino contenente 2.5 g/50 ml

1 flaconcino contenente 5 g/100 ml

1 flaconcino contenente 10 g/200 ml.

Confezioni multiple:

Confezione multipla composta da 2 confezioni singole da 1 flaconcino da 10 g/200 ml

Confezione multipla composta da 3 confezioni singole da 1 flaconcino da 10 g/200 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

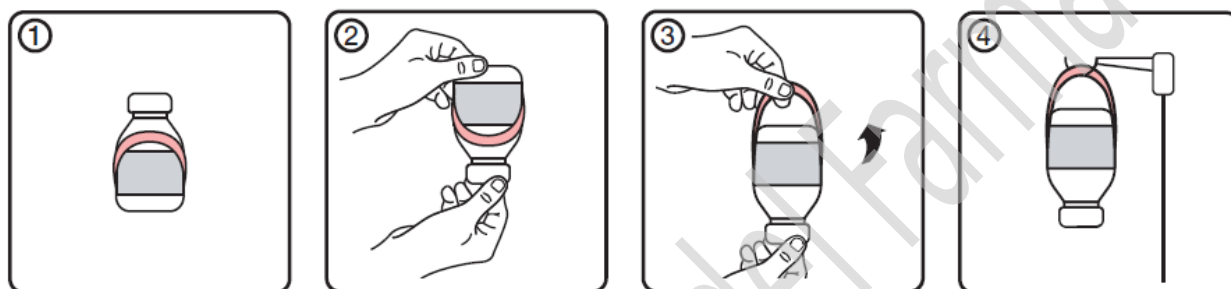
Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo pallido.

Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione per rilevare corpuscoli o alterazioni cromatiche.

Istruzioni d'uso dell'appendino estendibile



1. Condizione iniziale del flaconcino con l'etichetta appendi-flacone
2. Capovolgere il flaconcino
3. Ruotare verso l'alto il bordo inferiore dell'etichetta appendi-flacone, in modo da estenderla
4. Sospendere il flaconcino al sostegno

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

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Italia.

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 1 flaconcino da 1g/20 ml n° 025266141

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 1 flaconcino da 2,5g/50 ml + appendino estendibile n° 025266154

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 1 flaconcino da 5g/100 ml + appendino estendibile n° 025266166

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 1 flaconcino da 10g/200 ml + appendino estendibile n° 025266178

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 2x(1 flaconcino da 10g/200 ml + appendino estendibile) n° 025266192

Ig VENA 50 g/l soluzione per infusione 3x(1 flaconcino da 10g/200 ml + appendino estendibile) n° 025266204

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 06 Aprile 1984.

Data di rinnovo dell'autorizzazione: 01 Giugno 2010.

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco