

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYVENB 50 UI/ml Soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-epatite B.

	KEYVENB 500 UI	KEYVENB 2500 UI
Proteine umane	50 g/l	50 g/l
Costituite da immunoglobuline umane almeno al	95%	95%
Anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) in quantità non inferiore a	50 UI/ml 500 UI in flaconcino da 10 ml	50 UI/ml 2500 UI in flaconcino da 50 ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG:

IgG<sub>1</sub> 26,0 – 40,0 mg/ml

IgG<sub>2</sub> 13,0 – 25,0 mg/ml

IgG<sub>3</sub> 1,20 – 2,50 mg/ml

IgG<sub>4</sub> 0,15 – 0,50 mg/ml

Massimo contenuto di IgA 0,05 mg/ml

Prodotto da plasma di donatori umani.

#### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio per il flaconcino da 10 ml e 195 mg di sodio per il flaconcino da 50 ml.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione si presenta come una preparazione limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo pallido; durante la conservazione possono presentarsi una leggera opalescenza o una piccola quantità di particelle in sospensione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato per insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B in combinazione con terapia antivirale.

- Immunoprofilassi dell'epatite B
  - In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto)
  - In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace
  - Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B
  - In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.

Devono essere prese in considerazione altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Profilassi delle recidive dell'epatite B dopo trapianto di fegato per insufficienza epatica indotta da epatite B.

##### *Adulti*

10.000 UI il giorno del trapianto, peri-operativamente;  
in seguito 2.000-10.000 UI/giorno per 7 giorni,  
e quanto necessario per mantenere i livelli di anticorpi sopra 100-150 UI/l nei pazienti negativi per HBV-DNA e sopra 500 UI/l nei pazienti positivi per HBV-DNA.

##### *Popolazione pediatrica*

La posologia deve essere regolata a seconda della superficie corporea, sulla base di 10.000 UI/1,73 m<sup>2</sup>.

##### Immunoprofilassi dell'epatite B

- Profilassi dell'epatite B in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati:  
almeno 500 UI, in base all'intensità dell'esposizione, il prima possibile dopo l'esposizione, e preferibilmente entro 24 - 72 ore.
- Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi:  
8-12 UI/kg fino ad un massimo di 500 UI, ogni 2 mesi fino al verificarsi della sieroconversione conseguente alla vaccinazione.
- Prevenzione dell'epatite B nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B, alla nascita o prima possibile dopo la nascita:  
30-100 UI/kg. Nella pratica clinica la via di somministrazione intramuscolare è preferita ogni volta che sono necessarie somministrazioni ripetute per raggiungere la sieroconversione dopo la vaccinazione. La somministrazione di immunoglobulina anti-epatite B può essere ripetuta fino alla sieroconversione conseguente alla vaccinazione.

In tutte queste situazioni, la vaccinazione contro il virus dell'epatite B è fortemente raccomandata. La prima dose del vaccino e le immunoglobuline umane anti-epatite B possono essere iniettate lo stesso giorno, però in siti differenti.

In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua può essere presa in considerazione la somministrazione di 500 UI negli adulti e 8 UI/kg nei bambini, ogni 2 mesi; si considera che un titolo anticorpale protettivo minimo sia di 10 mUI/ml.

Devono essere presi in considerazione anche la dose e lo schema posologico per l'impiego delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso raccomandati in altre linee guida ufficiali.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

KEYVENB deve essere infuso per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (per esempio, per un paziente di 65 kg ad una velocità di 10 - 20 gocce/minuto) per 20 - 30 minuti. Vedere il paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, si deve 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 (per esempio, per un paziente di 65 kg ad una velocità di 40 gocce/minuto) per il resto dell'infusione.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 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**

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per i livelli sierici degli anticorpi anti-HBs.

##### *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 l'intero 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

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.

### Reazioni all'infusione

Alcune reazioni avverse (ad esempio cefalea, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore lombare, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di somministrazione, raccomandata nel paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione", deve essere strettamente seguita. I pazienti devono essere rigorosamente controllati ed attentamente osservati per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo durante l'intero periodo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono manifestarsi più frequentemente:

- in caso di alta velocità di infusione;
- in pazienti con ipo- o agamma-globulinemia con o senza deficit di IgA.

### Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare.

KEYVENB contiene piccole quantità di IgA. Individui che hanno un deficit di IgA possono sviluppare anticorpi contro le IgA e possono avere reazioni anafilattiche dopo somministrazione di componenti del sangue che contengono IgA. Il medico deve quindi valutare il beneficio del trattamento con KEYVENB rispetto al potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, le immunoglobuline umane anti-epatite B possono indurre una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con le immunoglobuline.

I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni d'ipersensibilità, quali orticaria, orticaria diffusa, senso di costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e gravità della reazione avversa.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere eseguito il trattamento medico standard per lo shock.

### Interferenza con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei 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 alcune analisi sierologiche per gli anticorpi dei globuli rossi, per esempio il test dell'antiglobulina (test di Coombs).

### Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di medicinali preparati a partire 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 a partire 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 il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus senza involucro dell'epatite A (HAV).

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

C'è una esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A o 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 che, ogni volta che si somministra KEYVENB ad un paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

### Informazioni importanti sugli ingredienti di KEYVENB

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio per il flaconcino da 10 ml e 195 mg di sodio per il flaconcino da 50 ml, equivalenti rispettivamente al 1,9 % e al 9,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 91,9 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 l'insufficienza renale acuta vedere sotto.

*Le seguenti reazioni avverse sono state associate all'uso di immunoglobuline umane normali per uso endovenoso (IVIg):*

### 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 acquisiti o congeniti, 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

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti sottoposti a terapia con IVIg.

Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, come insufficienza renale pre-esistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, assunzione concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore ai 65 anni.

La funzionalità renale deve essere controllata prima di somministrare IVIg, in particolare in pazienti con un rischio potenzialmente aumentato di sviluppare insufficienza renale acuta, e ad intervalli adeguati dopo la somministrazione.

In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili. In caso di danno renale, deve essere presa in considerazione l'interruzione delle 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 deve essere preso in considerazione l'uso di altri prodotti a base di IVIg che non contengono questi eccipienti. KEYVENB contiene maltosio (vedere paragrafo 2).

#### 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 mm<sup>3</sup>, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl.

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 medicinali a base di IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre, in vivo, il legame dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione positiva diretta contro l'antiglobulina (test di Coombs) e raramente, emolisi. In seguito a terapia con IVIg, può svilupparsi anemia emolitica dovuta all'aumento di captazione di globuli rossi. I soggetti che ricevono le IVIg devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di emolisi.

#### 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, spesso 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.

#### Popolazione pediatrica

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Vaccini a virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può interferire con lo sviluppo di una risposta immunitaria ai vaccini a base di virus vivi attenuati come la rosolia, la parotite, il morbillo e la varicella per un periodo che può durare fino a 3 mesi.

Dopo la somministrazione di questo prodotto deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi prima di procedere a vaccinazioni con vaccini a base di virus vivi attenuati.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B devono essere somministrate tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati; nel caso in cui la somministrazione di immunoglobuline umane anti-epatite B sia necessaria entro tre o quattro settimane dalla vaccinazione, una rivaccinazione deve essere fatta tre mesi dopo la somministrazione delle immunoglobuline umane anti-epatite B.

#### 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 come glucosio il maltosio (100 mg/ml) contenuto in KEYVENB. 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 KEYVENB 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

Non sono stati eseguiti studi specifici d'interazione nella popolazione pediatrica.

### **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 in gravidanza. 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 suggerisce che non sono da attendersi effetti dannosi sul decorso della gravidanza o sul feto e sul neonato.

#### Allattamento

La sicurezza d'uso di KEYVENB in madri che allattano non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne che allattano. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire al trasferimento di anticorpi protettivi al neonato. Non sono previsti effetti negativi su neonati/bambini allattati al seno.

#### Fertilità

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

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

KEYVENB non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Effetti indesiderati clinicamente significativi riscontrati con l'utilizzo di immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso possono includere ipersensibilità, shock anafilattico e insufficienza renale acuta.

Altri possibili effetti indesiderati che possono verificarsi con l'utilizzo di immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso sono: cefalea, tachicardia, ipotensione, nausea, vomito, reazioni cutanee, eritema, pizzicore, prurito, artralgia, febbre, malessere e brividi.

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)

##### Elenco delle reazioni avverse

La tabella riportata sotto è stata compilata in accordo alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA ed include le reazioni avverse che si verificano con le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso.

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); molto raro ( $< 1/10,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza delle reazioni avverse ricavate da studi clinici.

I dati seguenti sono in linea con il profilo di sicurezza delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso e confermati dall'esperienza acquisita a seguito dell'immissione in commercio: dal momento che la segnalazione di reazioni avverse nel post-marketing è volontaria e proviene da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile fare una stima affidabile della frequenza di queste reazioni.



<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA (SOC)</b>	<b>Reazione Avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, shock anafilattico	Non nota
Patologie del sistema	Cefalea	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee, eritema, prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, malessere, brividi	Non nota

Durante il trattamento profilattico della re-infezione d'organo casi molto rari di reazioni di intolleranza possono essere legati ad un aumento dell'intervallo di tempo tra due somministrazioni. Per le informazioni relative alla sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

#### Popolazione pediatrica

Sebbene non siano disponibili dati specifici sulla popolazione pediatrica, ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non siano diverse rispetto a quelle della popolazione adulta.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Le conseguenze del sovradosaggio non sono conosciute.

Il sovradosaggio di IVIg 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

Gruppo farmacoterapeutico: sieri immuni e immunoglobuline; - immunoglobuline anti-epatite B; Codice ATC: J06BB04.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un contenuto particolarmente alto di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBs).

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili studi specifici di efficacia e sicurezza condotti nella popolazione pediatrica.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso è completa ed immediata.

Le IgG sono velocemente distribuite tra il plasma ed i fluidi extra-vascolari.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B hanno un'emivita di circa 3-4 settimane. Questa emivita può variare da paziente a paziente.

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

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali dell'organismo umano. La sicurezza di KEYVENB rispetto alle sostanze utilizzate nel trattamento di inattivazione virale, un metodo ben consolidato, è stata valutata attraverso una analisi bibliografica. Quindi non è stato eseguito nessun test preclinico di sicurezza con KEYVENB.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Maltosio

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

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

KEYVENB deve essere somministrato tramite una linea endovenosa separata.

### 6.3. Periodo di validità

30 mesi

Una volta che il contenitore è stato aperto, il contenuto deve essere usato immediatamente.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro incolore di tipo I, con tappo perforabile in elastomero e ghiera in alluminio e tappo flip-off in plastica

- Flaconcino con 10 ml di soluzione contenente 500 UI
- Flaconcino con 50 ml di soluzione contenente 2500 UI + set per infusione (composto da: tubo di plastica con camera di gocciolamento, filtro dell'aria, regolatore del flusso, ago perforatore, ago per infusione, supporto per flacone in plastica)

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

La soluzione si presenta come una preparazione limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo pallido; durante la conservazione possono presentarsi una leggera opalescenza o una piccola quantità di particelle in sospensione.

Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione per rilevare la presenza di particelle in sospensione, di corpuscoli o di alterazioni cromatiche.

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).

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KEYVENB 50 UI/ml soluzione per infusione, flaconcino da 500 UI in 10 ml

AIC n° 038059034

KEYVENB 50 UI/ml soluzione per infusione, flaconcino da 2500 UI in 50ml + set infusionale

AIC n° 038059046

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYVENB 50 UI/ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-epatite B.

	<b>KEYVENB 500 UI</b>	<b>KEYVENB 2500 UI</b>
Proteine umane	50 g/l	50 g/l
Costituite da immunoglobuline umane almeno al	95%	95%
Anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) in quantità non inferiore a	500 UI/flaconcino	2500 UI/flaconcino
Anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) dopo ricostituzione con il solvente in quantità non inferiore a	50 UI/ml	50 UI/ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG:

IgG<sub>1</sub> 26,0 – 40,0 mg/ml

IgG<sub>2</sub> 13,0 – 25,0 mg/ml

IgG<sub>3</sub> 1,20 – 2,50 mg/ml

IgG<sub>4</sub> 0,15 – 0,50 mg/ml

Massimo contenuto di IgA 0,05 mg/ml

Prodotto da plasma di donatori umani.

#### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio per il flaconcino da 10 ml e 175,5 mg di sodio per il flaconcino da 45 ml.

Un ml contiene fino a 92 mg di saccarosio (91,9 mg/ml).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il prodotto liofilizzato si presenta come una polvere bianca o leggermente gialla, o come una massa solida friabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle recidive del virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B, in combinazione con la terapia antivirale.
- Immunoprofilassi dell'epatite B
  - In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto)
  - In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace
  - Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B
  - In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.

Devono essere prese in considerazione altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato delle immunoglobuline anti-epatite B per uso endovenoso.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Profilassi delle recidive dell'epatite B dopo trapianto di fegato per insufficienza epatica indotta da epatite B.

##### *Adulti*

10.000 UI il giorno del trapianto, peri-operativamente;  
in seguito 2.000-10.000 UI/giorno per 7 giorni,  
e quanto necessario per mantenere i livelli di anticorpi sopra 100-150 UI/l nei pazienti negativi per HBV-DNA e sopra 500 UI/l nei pazienti positivi per HBV-DNA.

##### *Popolazione pediatrica*

La posologia deve essere regolata a seconda della superficie corporea, sulla base di 10.000 UI/1,73 m<sup>2</sup>.

##### Immunoprofilassi dell'epatite B

- Profilassi dell'epatite B in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati:  
almeno 500 UI, in base all'intensità dell'esposizione, il prima possibile dopo l'esposizione, e preferibilmente entro 24 - 72 ore.
- Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi:  
8-12 UI/kg fino ad un massimo di 500 UI, ogni 2 mesi fino al verificarsi della sieroconversione conseguente alla vaccinazione.
- Prevenzione dell'epatite B nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B, alla nascita o prima possibile dopo la nascita:  
30-100 UI/kg. Nella pratica clinica la via di somministrazione intramuscolare è preferita ogni volta che sono necessarie somministrazioni ripetute per raggiungere la sieroconversione dopo la vaccinazione. La somministrazione di immunoglobuline anti-epatite B può essere ripetuta fino alla sieroconversione conseguente alla vaccinazione.

In tutte queste situazioni, la vaccinazione contro il virus dell'epatite B è fortemente raccomandata. La prima dose del vaccino e le immunoglobuline umane anti-epatite B possono essere iniettate lo stesso giorno, però in siti differenti.

In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua può essere presa in considerazione la somministrazione di 500 UI negli adulti e 8 UI/kg nei bambini, ogni 2 mesi; si considera che un titolo anticorpale protettivo minimo sia di 10 mUI/ml.

Devono essere presi in considerazione anche la dose e lo schema posologico per l'impiego delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso raccomandate in altre linee guida ufficiali.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

KEYVENB deve essere infuso per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (per esempio, per un paziente di 65 kg ad una velocità di 10-20 gocce/minuto) per 20-30 minuti. Vedere il paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, si deve 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 (per esempio, per un paziente di 65 kg ad una velocità di 40 gocce/minuto) per il resto dell'infusione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 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**

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per i livelli sierici degli anticorpi anti-HBs.

#### *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*

Potenziiali 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 l'intero 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 o 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

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.

### Reazioni all'infusione

Alcune reazioni avverse (ad esempio cefalea, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore lombare, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di somministrazione, raccomandata nel paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione", deve essere strettamente seguita. I pazienti devono essere rigorosamente controllati ed attentamente osservati per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo durante l'intero periodo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono manifestarsi più frequentemente:

- in caso di alta velocità di infusione;
- in pazienti con ipo- o agammaglobulinemia con o senza deficit di IgA.

### Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare.

KEYVENB contiene piccole quantità di IgA. Individui che hanno un deficit di IgA possono potenzialmente sviluppare anticorpi contro le IgA e possono avere reazioni anafilattiche dopo somministrazione di componenti del sangue che contengono IgA. Il medico deve quindi valutare il beneficio del trattamento con KEYVENB rispetto al potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, le immunoglobuline umane anti-epatite B possono indurre una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con le immunoglobuline.

I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni d'ipersensibilità, quali orticaria, orticaria diffusa, senso di costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e gravità della reazione avversa.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione.

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

### Interferenza con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei 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 alcune analisi sierologiche per gli anticorpi dei globuli rossi, per esempio il test dell'antiglobulina (test di Coombs).

### Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di medicinali preparati a partire 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 a partire 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 il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus senza involucro dell'epatite A (HAV).

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

C'è una esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A o 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 che, ogni volta che si somministra KEYVENB ad un paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Informazioni importanti sugli ingredienti di KEYVENB

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio per il flaconcino da 10 ml e 175,5 mg di sodio per il flaconcino da 45 ml, equivalenti rispettivamente al 1,9 % e al 8,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale contiene fino a 92 mg di saccarosio per ml (91,9 mg/ml). Da tenere in considerazione in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta.

*Le seguenti reazioni avverse sono state associate all'uso di immunoglobuline umane normali per uso endovenoso (IVIg):*

#### 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 acquisiti o congeniti, 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

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti sottoposti a terapia con IVIg.

Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, come insufficienza renale pre-esistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, assunzione concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore ai 65 anni.

La funzionalità renale deve essere controllata prima di somministrare IVIg, in particolare in pazienti con un rischio potenzialmente aumentato di sviluppare insufficienza renale acuta, e ad intervalli adeguati dopo la somministrazione.

In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili. In caso di danno renale, deve essere presa in considerazione l'interruzione delle IVIg.



Anche se casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono stati messi in relazione con l'uso di molti prodotti medicinali autorizzati 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 deve essere preso in considerazione l'uso di altri prodotti a base di IVIg che non contengono questi eccipienti. KEYVEN B contiene saccarosio (vedere 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 mm<sup>3</sup>, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl.

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 medicinali a base di IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre, in vivo, il legame dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione positiva diretta contro l'antiglobulina (test di Coombs) e raramente, emolisi. In seguito a terapia con IVIg, può svilupparsi anemia emolitica dovuta all'aumento della captazione di globuli rossi. I soggetti che ricevono le IVIg devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di emolisi.

#### 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, spesso 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.

#### Popolazione pediatrica

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Vaccini a virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può interferire con lo sviluppo di una risposta immunitaria ai vaccini a base di virus vivi attenuati come la rosolia, la parotite, il morbillo e la varicella per un periodo che può durare fino a 3 mesi.

Dopo la somministrazione di questo prodotto deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi prima di procedere a vaccinazioni con vaccini a base di virus vivi attenuati.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B devono essere somministrate tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati; nel caso in cui la somministrazione di immunoglobuline umane anti-epatite B sia necessaria entro tre o quattro settimane dalla vaccinazione, una rivaccinazione deve essere fatta tre mesi dopo la somministrazione delle immunoglobuline umane anti-epatite B.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi specifici d'interazione nella popolazione pediatrica.

### **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 in gravidanza. 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 suggerisce che non sono da attendersi effetti dannosi sul decorso della gravidanza o sul feto e sul neonato.

#### Allattamento

La sicurezza d'uso di KEYVENB in madri che allattano non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne che allattano. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire al trasferimento di anticorpi protettivi al neonato. Non sono previsti effetti negativi su neonati/bambini allattati al seno.

#### Fertilità

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

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

KEYVENB non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Effetti indesiderati clinicamente significativi riscontrati con l'utilizzo di immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso possono includere ipersensibilità, shock anafilattico e insufficienza renale acuta.

Altri possibili effetti indesiderati che possono verificarsi con l'utilizzo di immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso sono: cefalea, tachicardia, ipotensione, nausea, vomito, reazioni cutanee, eritema, pizzicore, prurito, artralgia, febbre, malessere e brividi.

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

- brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, 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)

#### Elenco delle reazioni avverse

La tabella riportata sotto è stata compilata in accordo alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA ed include le reazioni avverse che si verificano con le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso.

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); molto raro ( $< 1/10,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza delle reazioni avverse ricavate da studi clinici.

I dati seguenti sono in linea con il profilo di sicurezza delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso e confermati dall'esperienza acquisita a seguito dell'immissione in commercio: dal momento che la segnalazione di reazioni avverse nel post-marketing è volontaria e proviene da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile fare una stima affidabile della frequenza di queste reazioni.

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA (SOC)</b>	<b>Reazione Avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, shock anafilattico	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee, eritema, prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Non nota
Patologie sistemiche e	Febbre, malessere,	Non nota

condizioni relative alla sede di somministrazione	brividi	
---	---------	--

Durante il trattamento profilattico della re-infezione d'organo casi molto rari di reazioni di intolleranza possono essere legati ad un aumento dell'intervallo di tempo tra due somministrazioni. Per le informazioni relative alla sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

#### Popolazione pediatrica

Sebbene non siano disponibili dati specifici sulla popolazione pediatrica, ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non siano diverse rispetto a quelle della popolazione adulta.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Le conseguenze del sovradosaggio non sono conosciute. Il sovradosaggio di IVIg 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**

#### **5.4. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: sieri immuni e immunoglobuline; - immunoglobuline anti-epatite B; codice ATC: J06BB04.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un contenuto particolarmente alto di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBs).

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili studi specifici di efficacia e sicurezza condotti nella popolazione pediatrica.

#### **5.5. Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso è completa ed immediata.

Le IgG sono velocemente distribuite tra il plasma ed i fluidi extravascolari.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B hanno un'emivita di circa 3-4 settimane. Questa emivita può variare da paziente a paziente.

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

## 5.6. Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali dell'organismo umano. La sicurezza di KEYVENB rispetto alle sostanze utilizzate nel trattamento di inattivazione virale, un metodo ben consolidato, è stata valutata attraverso una analisi bibliografica. Quindi non è stato eseguito nessun test preclinico di sicurezza con KEYVENB.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### Flaconcino di polvere:

Saccarosio

Sodio cloruro

#### Flaconcino di solvente:

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione del solvente menzionato nel paragrafo 6.6.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

KEYVENB deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

KEYVENB, flaconcino da 500 UI

#### Flaconcino di polvere

Flaconcino di vetro incolore di tipo I, con tappo perforabile in elastomero e ghiera in alluminio e tappo flip-off in plastica, contenente polvere corrispondente a 500 UI di principio attivo.

#### Flaconcino di solvente

Flaconcino di vetro neutro di tipo I, con tappo perforabile in elastomero e ghiera in alluminio e tappo flip-off in plastica, contenente 10 ml di solvente.

Set sterile per la ricostituzione e la somministrazione: una siringa da 10 ml con ago, per la ricostituzione della polvere con il solvente, ed un secondo ago, da sostituire al primo, per la somministrazione al paziente.

KEYVENB, flaconcino da 2500 UI

#### Flaconcino di polvere

Flaconcino di vetro incolore di tipo I, con tappo perforabile in elastomero e ghiera in alluminio e tappo flip-off in plastica, contenente polvere corrispondente a 2500 UI di principio attivo.

#### Flaconcino di solvente

Flaconcino di vetro neutro di tipo I, con tappo perforabile in elastomero e ghiera in alluminio e tappo flip-off in plastica, contenente 45 ml di solvente.

Set per la ricostituzione e la somministrazione: doppio ago, set sterile per infusione composto da: tubo di plastica con camera trasparente di gocciolamento, filtro dell'aria, regolatore del flusso, ago perforatore, ago per infusione.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

La completa ricostituzione deve essere ottenuta entro 30 minuti.

#### Ricostituzione della soluzione, flaconcino da 500 UI:

1. aspirare il solvente con la siringa per iniezione;
2. iniettare il solvente con la stessa siringa nel flaconcino contenente la polvere;
3. agitare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere;;
4. non agitare vigorosamente, la formazione di schiuma deve essere evitata;
5. aspirare la soluzione così ottenuta con la siringa;
6. sostituire l'ago ed infondere al paziente.

#### Ricostituzione della soluzione, flaconcino da 2500 UI:

1. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;
2. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;
3. inserire l'ago più piccolo del doppio ago nel flaconcino contenente il solvente;
4. togliere il cappuccio copriago dall'altro lato del doppio ago, facendo attenzione a non toccare il secondo ago;
5. capovolgere il flaconcino di solvente con il doppio ago ed inserire il secondo ago nel flaconcino di polvere; al momento della perforazione del tappo del flaconcino contenente la polvere l'estremità dell'ago nel flaconcino del solvente deve essere a contatto con il liquido e non con l'aria;
6. agitare delicatamente a temperatura ambiente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere;
7. non agitare vigorosamente, la formazione di schiuma deve essere evitata;
8. togliere il flaconcino di solvente con il doppio ago;
9. applicare il set infusionale ed infondere endovena.

I prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di corpuscoli e alterazioni della colorazione prima della somministrazione.

Dopo la ricostituzione, il prodotto è un liquido chiaro o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro.

Le soluzioni torbide o con depositi non devono essere utilizzate.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KEYVENB 50 UI/ml polvere e solvente per soluzione per infusione, flaconcino polvere 500 UI +  
flaconcino solvente 10 ml + set infusionale AIC n. 038059010  
KEYVENB 50 UI/ml polvere e solvente per soluzione per infusione, flaconcino polvere 2500 UI +  
flaconcino solvente 45 ml + set infusionale AIC n. 038059022

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco