

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IQYMUNE 100 mg/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un mL contiene:

Immunoglobulina umana normale..... 100 mg
(purezza almeno del 95% IgG)

Ogni flaconcino da 20 mL contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 50 mL contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 100 mL contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 200 mL contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1.....60 – 70 %

IgG2.....30 – 35 %

IgG3.....2 %

IgG4.....1 – 2 %

Il contenuto massimo di IgA è 28 microgrammi/mL.

Prodotta dal plasma di donatori umani.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida o leggermente opalescente, incolore o marrone chiaro o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0–18 anni) in caso di:

- Trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di un intervento chirurgico per correggere la conta delle piastrine
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki (in associazione con acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 4.2)
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata da un medico con esperienza nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Può essere necessario adattare la dose in funzione della risposta clinica di ciascun paziente. La dose basata sul peso corporeo può dover essere aggiustata in pazienti sottopeso o sovrappeso.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Lo schema posologico deve consentire il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/L o entro l'intervallo di normalità di riferimento per la popolazione di quell'età. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia perché si raggiunga l'equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose iniziale consigliata è di 0,4–0,8 g/kg in somministrazione unica, seguita da almeno 0,2 g/kg da somministrare ogni tre-quattro settimane.

La dose necessaria per raggiungere una concentrazione minima di IgG di 6 g/L è dell'ordine di 0,2–0,8 g/kg/mese. L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario varia da 3 a 4 settimane.

È necessario misurare e valutare le concentrazioni minime di IgG insieme all'incidenza di infezione. Per ridurre la frequenza di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare la dose e cercare di raggiungere concentrazioni minime più elevate.

Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)

La dose consigliata è di 0,2–0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane.

È necessario misurare e valutare le concentrazioni minime di IgG congiuntamente all'incidenza di infezioni. La dose dovrà essere regolata come necessario al fine di conseguire una protezione ottimale contro le infezioni; un incremento della dose può essere necessario in pazienti con infezione persistente; una riduzione della dose può essere presa in considerazione quando il paziente rimane libero da infezione.

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due tipi di regimi di trattamento alternativi:

- 0,8–1 g/kg somministrato il giorno 1; questa dose può essere ripetuta ogni 3 giorni
- 0,4 g/kg ogni giorno per due-cinque giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

0,4 g/kg/die per 5 giorni (è possibile ripetere la dose in caso di recidiva).

Malattia di Kawasaki

Somministrare 2,0 g/kg in dose singola. È necessario trattare contemporaneamente i pazienti con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

Dosi di mantenimento:

1 g/kg in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

In caso di efficacia, la decisione di proseguire il trattamento a lungo termine spetta al giudizio del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta alle dosi di mantenimento. Può essere necessario adattare dosaggio e intervalli in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

Dose iniziale: 2 g/kg somministrata per 2-5 giorni consecutivi.

Dose di mantenimento: 1 g/kg ogni 2-4 settimane oppure 2 g/kg ogni 4-8 settimane

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

In caso di efficacia, la decisione di proseguire il trattamento a lungo termine spetta al giudizio del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta alle dosi di mantenimento. Può essere necessario adattare dosaggio e intervalli in base al decorso individuale della malattia.

Le dosi raccomandate sono riepilogate nella tabella che segue.

Indicazione	Dose	Frequenza delle infusioni
Terapia sostitutiva		
Sindromi da immunodeficienza primaria (PID)	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) (SID)	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
<u>Immunomodulazione:</u>		
Trombocitopenia immune primaria (ITP)	0,8-1 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	il giorno 1, eventualmente da ripetersi una volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/kg	in un'unica dose in associazione con acido acetilsalicilico
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nel corso di 2-5 giorni ogni 3 settimane nel corso di 1-2 giorni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg oppure 2 g/kg	nel corso di 2-5 giorni consecutivi ogni 2-4 settimane oppure ogni 4-8 settimane nel corso di 2-5 giorni

Popolazione pediatrica

La posologia dei bambini e degli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, perché la posologia per ogni indicazione è fornita per peso corporeo e viene regolata in base agli esiti clinici delle condizioni suddette.

Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze che richiedano un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Non necessita di aggiustamento della dose, salvo necessità clinica, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione anziana

Non necessita di aggiustamento della dose, salvo necessità clinica, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

L'immunoglobulina umana normale deve essere somministrata per via endovenosa a una velocità iniziale di 0,5 mL/kg/ora per 30 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino a un massimo di 6 mL/kg/ora. I dati clinici ricavati da un numero limitato di pazienti con PID e ITP confermano che i pazienti adulti e in età pediatrica possono tollerare una velocità di infusione fino a 8 mL/kg/ora.

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con deficienza IgA selettiva che hanno sviluppato anticorpi anti-IgA, poiché la somministrazione di un prodotto contenente IgA può causare una reazione anafilattica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

Precauzioni di impiego

È spesso possibile evitare potenziali complicazioni verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale infondendo inizialmente il prodotto lentamente (0,5 mL/kg/ora che corrispondono a 0,0083 mL/kg/minuto)
- vengano monitorati attentamente per rilevare eventuali sintomi durante il periodo di infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti a cui viene cambiato il prodotto IVIg somministrato o per i quali sia trascorso un lungo periodo dall'infusione precedente dovranno essere monitorati presso l'ospedale durante la prima infusione e per la prima ora dopo di questa, al fine di rilevare potenziali segni avversi. Tutti gli altri pazienti devono rimanere in osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Per tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede di:

- fornire adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione
- monitorare la produzione di urina
- monitorare i livelli di creatinina sierica
- evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5).

In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla gravità della reazione avversa.

Reazioni all'infusione

Alcune reazioni avverse (per es. cefalea, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, lombalgia, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. Attenersi scrupolosamente alla velocità di infusione indicata nel paragrafo 4.2. I pazienti devono essere strettamente monitorati e osservati attentamente per verificare la presenza di sintomi durante il periodo di infusione.

Le reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza:

- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o quando sia trascorso un periodo di tempo lungo dalla precedente infusione
- in pazienti con infezione non trattata o infiammazione cronica sottostante.

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

Reazioni anafilattiche possono svilupparsi in pazienti:

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

In caso di shock, attuare immediatamente il trattamento medico standard per shock.

Tromboembolia

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume correlata a un aumento relativo della viscosità ematica in seguito all'elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Si deve prestare una particolare attenzione nella prescrizione e infusione di IVIg in pazienti obesi e con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o congeniti, pazienti immobilizzati per periodi prolungati, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con disturbi che provocano l'incremento della viscosità ematica).

Nei pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità di infusione e alla dose minima praticabile.

Insufficienza renale acuta

Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in pazienti che seguono una terapia con IVIg. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati dei fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, medicinali nefrotossici concomitanti, età superiore a 65 anni.

Valutare i parametri renali prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti che si ritiene presentino un rischio potenzialmente maggiore di sviluppare insufficienza renale acuta, e poi nuovamente a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, somministrare i prodotti IVIg alla velocità di infusione minima e alla dose minima praticabili. In caso di compromissione renale valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con IVIg.

Sebbene episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati che contengono vari eccipienti, quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, è opportuno prendere in considerazione l'uso di prodotti IVIg che non contengono questi eccipienti. IQYMUNE non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, dunque è praticamente "privo di sodio".

Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata riportata sindrome da meningite asettica in combinazione con il trattamento con IVIg. La sindrome generalmente esordisce entro un periodo che varia da diverse ore a due giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebrospinale sono spesso positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevate, fino a diverse centinaia di mg/dL.

La meningite asettica può verificarsi più frequentemente in combinazione con trattamento con IVIg a dosi elevate (2 g/kg).

I pazienti che mostrano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a esame neurologico accurato, inclusi studi del LCS, per escludere altre cause della meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato alla remissione della sindrome da meningite asettica entro alcuni giorni, senza conseguenze.

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento *in vivo* degli eritrociti con le immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e raramente l'emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi secondariamente alla terapia con prodotti IVIg a causa del maggior sequestro di eritrociti (RBC). I soggetti che assumono IVIg devono essere controllati per l'eventuale presenza di segni e sintomi clinici di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Leucopenia

Una transitoria riduzione della conta dei neutrofilii e/o episodi di neutropenia, a volte gravi, sono stati segnalati in seguito al trattamento con IVIg. Ciò si verifica di solito nell'arco di ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7-14 giorni.

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg sono stati riferiti casi di edema polmonare non cardiogeno acuto (danno polmonare acuto associato alla trasfusione, TRALI). Questo si caratterizza per grave ipossiemia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi del TRALI si sviluppano generalmente durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Di conseguenza, i soggetti che ricevono IVIg devono essere monitorati, interrompendo immediatamente l'infusione in caso di reazioni avverse polmonari. Il danno polmonare acuto è potenzialmente letale e necessita di trattamento immediato in unità di terapia intensiva.

Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue di un paziente può portare a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi nei confronti degli antigeni eritrocitari, ad esempio A, B e D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, per esempio il test dell'antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei lotti di plasma per individuare l'eventuale presenza di specifici marker di infezione e l'inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, ogni volta che si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus con capside lipidico quali virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) e per i virus privi di capside lipidico dell'epatite A (HAV) e parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti relative alla mancata trasmissione di epatite A o di parvovirus B19 con immunoglobuline e si presume inoltre che il contenuto di anticorpi contribuisca in modo notevole alla sicurezza virale.

È fortemente consigliato che, ogni volta che IQYMUNE viene somministrato a un paziente, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati per mantenere un legame tra il paziente e il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia ad adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo minimo di 6 settimane e un periodo massimo di 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione del medicinale, deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con vaccini con virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, tale compromissione può persistere fino ad 1 anno.

Pertanto, è necessario controllare lo stato degli anticorpi nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate si applicano sia ad adulti che ai bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale per l'utilizzo in gravidanza in sperimentazioni cliniche controllate, pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza e alle madri che allattano. Si è osservato che i prodotti IVIg attraversano la placenta in modo crescente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono previsti effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline vengono secrete nel latte umano. Non sono previsti effetti negativi nei neonati/bambini allattati con latte materno.

Fertilità

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

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

La capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere alterata da alcune reazioni avverse associate a IQYMUNE. I pazienti che sperimentano 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

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

- brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili, in particolare nei pazienti di gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede trasfusione
- (raramente) brusco calo della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità a una 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 incremento dei livelli di creatinina sierica e/o episodi di insufficienza renale acuta
- casi di danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Tabella delle reazioni avverse

In Europa sono stati effettuati tre studi clinici con IQYMUNE:

- uno studio clinico su 62 pazienti con PID (36 adulti e 26 bambini e adolescenti) trattati per un massimo di 12 mesi ogni 3–4 settimane. Le dosi sono state modificate individualmente durante lo studio per raggiungere una concentrazione minima target di IgG > 6 g/L.
- uno studio clinico su 38 pazienti adulti con ITP trattati con la dose standard raccomandata di 1 g/kg/die per due giorni consecutivi.
- uno studio clinico su 22 pazienti adulti nella fase di mantenimento della terapia per MMN. I pazienti sono stati trattati con 1-2 g/kg ogni 4-8 settimane, per 24 settimane circa.

Complessivamente, 122 pazienti sono stati esposti a 1105 infusioni di IQYMUNE.

Quasi tutte le reazioni avverse (AR) osservate sono state di intensità da lieve a moderata.

La tabella qui sotto è stata organizzata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC e al livello termine preferito MedDRA).

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 ($< 1/10.000$).

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate durante gli studi clinici con IQYMUNE.

Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza per infusione (N = 1105 infusioni)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	comune
	Leucopenia Linfocitopenia Monocitopenia	non comuni
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattoide	rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	comune
	Capogiro	non comune
	Meningite asettica	rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	rara
Patologie vascolari	Iperensione	non comune
	Disturbo vascolare periferico	raro
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dolore addominale	non comuni
	Dolore al cavo orale	raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito	non comuni
	Iperidrosi Dolore cutaneo	raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale Artralgia Dolore agli arti Mialgia	non comuni
	Dolore osseo Dolore toracico muscoloscheletrico Spasmi muscolari	rari

Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza per infusione (N = 1105 infusioni)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Affaticamento	comuni
	Malessere Malattia simil-influenzale	non comuni
	Edema periferico Brividi	
	Sensazione di freddo Dolore nella sede del catetere	rari
Esami diagnostici	Clearance renale della creatinina ridotta Temperatura corporea aumentata Pressione arteriosa aumentata	non comuni
	Creatinina ematica aumentata	rara
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione	rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Secchezza alla gola	rara

Popolazione pediatrica

Nello studio sulla PID non sono state osservate differenze nella frequenza, la natura e la gravità delle reazioni avverse tra i 26 pazienti pediatrici (≥ 24 mesi di età) e i 36 pazienti adulti.

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 porta al sovraccarico di liquidi e a iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, inclusi pazienti anziani o pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Viene di solito preparata da plasma ottenuto da non meno di 1.000 donazioni. Ha una distribuzione di sottoclassi di immunoglobulina G quasi proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale consentono di ripristinare livelli di immunoglobuline G abnormemente bassi riportandoli a valori normali.

Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è ben chiaro..

L'efficacia di IQYMUNE come terapia sostitutiva è stata valutata su un totale di 62 pazienti con PID (36 adulti e 26 in età pediatrica), compresi 4 pazienti naïve.

L'efficacia di IQYMUNE nell'immunomodulazione è stata valutata su 38 pazienti adulti con ITP primaria cronica con una conta delle piastrine $< 30 \times 10^9/L$ e su 22 pazienti adulti con MMN.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di effettuare studi clinici con IQYMUNE

- in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ITP.
- nella popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 24 mesi di età per la PID.
- in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la MMN.

Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'immunoglobulina umana normale risulta immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo la somministrazione per via endovenosa. Questa si distribuisce in modo relativamente rapido tra plasma e liquido extravascolare; dopo circa 3–5 giorni, si raggiunge l'equilibrio tra i compartimenti intra ed extravascolare.

IgG e i complessi di IgG vengono metabolizzati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

Le analisi farmacocinetiche (FC) di IQYMUNE sono state effettuate nello studio sulla PID in 28 pazienti adulti stabilizzati. Come analisi farmacocinetica primaria è stata utilizzata una modellizzazione della farmacocinetica della popolazione. L'emivita media di IQYMUNE è di 33,6 giorni.

Tale emivita può variare da paziente a paziente, in particolare in caso di immunodeficienza primaria.

Popolazione pediatrica

Nessuna analisi farmacocinetica con IQYMUNE è stata effettuata nei pazienti pediatrici. Tuttavia, le concentrazioni minime osservate nei 26 pazienti pediatrici con PID di età ≥ 24 mesi sono risultate simili a quelle ottenute nei pazienti adulti con PID.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono componenti normali del corpo umano.

La sicurezza di IQYMUNE è stata documentata in diversi studi non clinici. I dati non clinici non hanno rivelato effetti tossicologici (tossicità a dose singola nei ratti, studio di tolleranza locale nei conigli).

Gli studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione in animali non sono praticabili a causa dell'induzione di interferenza da parte di anticorpi che si sviluppano verso proteine eterologhe.

Dal momento che le immunoglobuline sono proteine umane per le quali non si evince alcun potenziale cancerogeno, non è stato condotto alcuno studio preclinico specifico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Una volta aperto: utilizzare immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 50, 100, 200 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (elastomero), capsula (alluminio) e disco rimovibile (polipropilene).

Confezione da 1 flaconcino.

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 e incolore o marrone chiaro o giallo chiaro. Le soluzioni torbide o che presentano depositi non devono essere somministrate.

Una volta aperto il contenitore in condizioni asettiche, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente. Poiché la soluzione non contiene conservanti, IQYMUNE deve essere infuso al più presto possibile, in un'unica somministrazione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 LES ULIS
FRANCIA
Tel: + 33(0) 1 69 82 70 10

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

AIC n. 043736014 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 20 ml.

AIC n. 043736026 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml.

AIC n. 043736038 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 ml.

AIC n. 043736040 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 200 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco