

## 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

Globiga, 100 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

1 ml contiene:

Immunoglobulina umana normale.....100 mg  
(Purezza: almeno 95% IgG)

Ciascun flaconcino da 10 ml contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flaconcino da 25 ml contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 50 ml contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 60 ml contiene: 6 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 100 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 200 ml contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 300 ml contiene: 30 g di immunoglobulina umana normale.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG <sub>1</sub>	65%
IgG <sub>2</sub>	28%
IgG <sub>3</sub>	3%
IgG <sub>4</sub>	4%

Il contenuto massimo di IgA è di 300 microgrammi/ml

Prodotto dal plasma di donatori umani.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 69 mg di sodio per flaconcino da 100 ml, equivalente al 3,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Il pH della soluzione è compreso tra 4,5 e 5,0, l'osmolalità è  $\geq 240$  mosmol/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primitiva (PID) con compromissione della produzione di anticorpi.
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti affetti da infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e insufficienza anticorpale specifica dimostrata (PSAF)\* o livello sierico di IgG < 4 g/l.

\*PSAF = incapacità di indurre un aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale di IgG verso vaccini pneumococcici con antigene polisaccarico e polipeptidico

Immunomodulazione negli adulti, nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) in caso di:

- Trombocitopenia immune primitiva (ITP), nei pazienti a rischio elevato di emorragia o prima di interventi chirurgici per correggere la conta delle piastrine
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki (in congiunzione con acido acetilsalicilico, vedere paragrafo 4.2)
- Poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN)

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere avviata e monitorata sotto la sorveglianza di personale clinico esperto nel trattamento delle immunodeficienze.

#### Posologia

La dose e il regime posologico dipendono dalle indicazioni.

Può essere necessario aggiustare la dose su base individuale per ogni paziente, in base alla risposta clinica. Può rendersi necessario aggiustare la dose basata sul peso corporeo in pazienti sottopeso e sovrappeso. Nei pazienti sovrappeso la dose deve essere basata sul peso corporeo fisiologico standard.

Come linea guida si forniscono i seguenti regimi posologici.

#### *Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primitiva (PID)*

Il regime posologico deve raggiungere un valore minimo di IgG (misurate prima dell'infusione successiva) pari ad almeno 6 g/l o che rientri nell'intervallo di riferimento normale per la popolazione di quell'età. Sono necessari dai tre ai sei mesi dopo l'inizio della terapia perché si raggiunga un equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose iniziale raccomandata è di 0,4-0,8 g/kg somministrata una volta, seguita da almeno 0,2 g/kg somministrati ogni tre o quattro settimane.

La dose necessaria per raggiungere un livello minimo di 6 g/l è nell'ordine di 0,2-0,8 g/kg/mese. L'intervallo di dosaggio al raggiungimento dello stato stazionario varia da 3 a 4 settimane.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza dell'infezione. Per ridurre il tasso di infezione batterica, può essere necessario aumentare il dosaggio e stabilire livelli minimi più elevati.

#### *Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1.)*

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

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

### *Trombocitopenia immune primitiva (ITP)*

Sono possibili due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8-1 g/kg somministrati al primo giorno; tale dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni.
- 0,4 g/kg somministrati giornalmente per due-cinque giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di ricaduta.

### *Sindrome di Guillain Barré*

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

### *Malattia di Kawasaki*

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

### *Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)*

Dose iniziale: 2 g/kg frazionati nell'arco di 2-5 giorni consecutivi.

Dosi di mantenimento:

1 g/kg nell'arco di 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta al mantenimento. Il dosaggio e gli intervalli possono essere adattati in base al decorso individuale della malattia.

### *Neuropatia motoria multifocale (MMN)*

Dose iniziale: 2 g/kg somministrati nell'arco di 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 ad ogni ciclo; se dopo 6 mesi non si osserva alcun effetto, il trattamento deve essere interrotto.

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e alla risposta al mantenimento. Può essere necessario adattare il dosaggio e gli intervalli in base al decorso individuale della malattia.

Le raccomandazioni sul dosaggio sono elencate nella seguente tabella:

<b>Indicazione</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequenza dell'iniezione</b>
Terapia sostitutiva		
Immunodeficienza primitiva	Dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg  Dose di mantenimento: 0,2-0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienza secondaria (come definita in 4.1.)	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia immune primitiva	0,8-1 g/kg  oppure  0,4 g/kg/die	il primo giorno, possibilmente ripetuta 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 dose singola, in associazione con acido acetilsalicilico
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP))	Dose iniziale: 2 g/kg  Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nell'arco di 2-5 giorni  ogni 3 settimane nell'arco di 1-2 giorni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale: 2 g/kg  Dose di mantenimento: 1 g/kg  o  2 g/kg	nell'arco di 2-5 giorni consecutivi  ogni 2-4 settimane  o  ogni 4-8 settimane nell'arco di 2-5 giorni

#### *Popolazione pediatrica*

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa rispetto agli adulti, poiché le indicazioni posologiche sono fornite per kg di peso corporeo ed aggiustate per l'esito clinico delle condizioni riportate sopra.

#### Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze che richiedano un aggiustamento di dose.

#### Danno renale

Nessun aggiustamento di dose se non giustificato clinicamente, vedere paragrafo 4.4.

#### Anziani

Nessun aggiustamento di dose se non giustificato clinicamente, vedere paragrafo 4.4.

#### Modo di somministrazione

Uso per via endovenosa.

L'immunoglobulina umana normale deve essere infusa per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,6 ml/kg/h per 30 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, la velocità di somministrazione deve essere ridotta oppure l'infusione deve essere interrotta. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente fino a 4,8 ml/kg/h.

Nei pazienti con PID che hanno tollerato bene la velocità di infusione di 4,8 ml/kg/h, la velocità può essere ulteriormente aumentata in modo graduale fino ad un massimo di 8,4 ml/kg/h.

Per infondere un qualsiasi prodotto che può rimanere nei deflussori al termine dell'infusione, è possibile eseguire il lavaggio dei deflussori con soluzione fisiologica allo 0,9% o di destrosio al 5%.

### 4.3 Controindicazioni

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

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### *Tracciabilità*

*Allo scopo di migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.*

#### *Precauzioni di impiego*

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni accertandosi che i pazienti:

- non siano sensibili alle immunoglobuline umane normali, eseguendo l'infusione inizialmente ad una velocità ridotta (0,6-1,2 ml/kg/h).
- siano attentamente monitorati per rilevare qualsiasi sintomo durante tutto il periodo dell'infusione. In particolare, i pazienti che ricevono per la prima volta l'immunoglobulina umana normale, i pazienti che hanno cambiato tipo di prodotto a base di IVIg o per i quali è trascorso un lungo intervallo dall'infusione precedente devono essere monitorati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per rilevare eventuali segni di reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione delle IVIg richiede:

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

In caso di reazione avversa è necessario ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento necessario dipende dal tipo e dalla gravità della reazione avversa.

#### Reazione all'infusione

Alcune reazioni avverse (per esempio, cefalea, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore lombo-sacrale, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata al paragrafo 4.2 deve essere rispettata scrupolosamente. I pazienti devono essere attentamente monitorati ed osservati per rilevare qualsiasi sintomo nel periodo dell'infusione.

Reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente:

- nei pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta o, in casi rari, quando viene cambiato il tipo di prodotto a base di immunoglobulina umana normale o dopo un intervallo prolungato dall'infusione precedente

- in pazienti con un'infezione non trattata o infiammazione cronica sottostante.

### Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

L'anafilassi può svilupparsi in pazienti

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

In caso di shock, devono essere applicati gli standard medici per il trattamento dello shock.

### Tromboembolia

Vi è evidenza clinica dell'associazione fra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, eventi vascolari cerebrali (incluso l'ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda; si ritiene che tale associazione sia correlata all'aumento relativo della viscosità del sangue dovuto all'elevato afflusso di immunoglobuline nei pazienti a rischio. È necessaria maggiore cautela nella prescrizione e infusione delle IVIg nei pazienti obesi e nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (ad esempio età avanzata, ipertensione, diabete mellito e con patologie vascolari o episodi trombotici nell'anamnesi; pazienti con patologie trombofiliche ereditarie o acquisite; pazienti immobilizzati per lunghi periodi; pazienti con ipovolemia grave, pazienti con patologie che aumentano la viscosità sanguigna).

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

### Insufficienza renale acuta

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

I parametri renali devono essere valutati prima dell'infusione di IVIg, in particolare in pazienti che presentano un rischio potenziale più elevato di sviluppare insufficienza renale acuta, e quindi a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità di infusione minima e alla minima dose praticabile. In caso di compromissione renale è necessario valutare se interrompere la terapia con IVIg.

Mentre tali segnalazioni di disfunzione renale e insufficienza renale acuta sono state associate all'uso di numerosi prodotti IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti quali saccarosio, glucosio e maltosio, i prodotti contenenti saccarosio come stabilizzante hanno rappresentato una quota preponderante del totale delle segnalazioni. Nei pazienti a rischio è possibile valutare l'uso di prodotti IVIg che non contengono tali eccipienti. Globiga non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

### Sindrome da meningite asettica (AMS)

La sindrome da meningite asettica è stata segnalata in associazione al trattamento con IVIg. La sindrome solitamente inizia entro alcune ore e fino a 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli esami sul liquido cerebrospinale sono frequentemente positivi per pleocitosi fino a varie migliaia di cellule per mm<sup>3</sup>, principalmente della serie granulocitica, e presentano livelli proteici elevati fino a diverse centinaia di mg/dl.

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

I pazienti che manifestano questi segni e sintomi devono essere sottoposti a un accurato esame neurologico, compresa le analisi dell'LCS per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha determinato la remissione dell'AMS entro alcuni giorni, senza conseguenze.

#### Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere anticorpi anti-gruppo sanguigno, che possono agire da emolisine e indurre un rivestimento in vivo dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, emolisi. In seguito a terapia con IVIg può svilupparsi anemia emolitica, a causa dell'aumentato sequestro di globuli rossi. I pazienti che ricevono IVIg devono essere monitorati per verificare segni e sintomi di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

#### Neutropenia/Leucopenia

Una diminuzione temporanea della conta dei neutrofilici e/o episodi di neutropenia, a volte gravi, sono stati segnalati dopo il trattamento con IVIg. In genere si manifestano entro ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolvono spontaneamente entro 7-14 giorni.

#### Danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)

Ci sono state alcune segnalazioni di edema polmonare non acuto cardiogeno [danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)] in pazienti trattati con IVIg. La TRALI è caratterizzato da grave ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi della TRALI si sviluppano in genere durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i soggetti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere interrotta immediatamente in caso di reazioni polmonari avverse. La TRALI è una condizione potenzialmente fatale che necessita di gestione immediata nell'unità di terapia intensiva.

#### Interferenza con i test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobuline, l'aumento transitorio di alcuni anticorpi trasferiti passivamente al sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi dei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi verso antigeni eritrocitari, ad es. A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per gli anticorpi eritrocitari, come il test antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto).

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali preparati da sangue o plasma umano includono: selezione dei donatori, screening di singole donazioni e di pool plasmatici per marker specifici di infezione e utilizzo di procedure efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus durante la produzione. Nonostante questo, quando si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano non è possibile escludere completamente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus emergenti o non noti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus incapsulati, quali HIV, HBV e HCV, e contro i virus non incapsulati HAV e parvovirus B19.

Vi è un'esperienza clinica rassicurante riguardo l'assenza di trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline, e si ritiene che il contenuto di anticorpi fornisca un importante contributo alla sicurezza dal contagio.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Globiga

Questo medicinale contiene 69 mg di sodio per flaconcino da 100 ml, equivalente al 3,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre per almeno 6 settimane e fino a 3 mesi l'efficacia dei vaccini con virus vivi attenuati come il morbillo, la rosolia, la parotite e la varicella. Dopo la somministrazione di questo prodotto, deve passare un intervallo di 3 mesi prima della somministrazione di un vaccino con virus vivo attenuato. Nel caso del morbillo, la compromissione può persistere fino ad 1 anno. Pertanto, nei pazienti che ricevono il vaccino per il morbillo deve essere eseguita una verifica dello stato anticorpale.

##### Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa

##### Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale per l'uso nelle donne in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati, pertanto il medicinale deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza o in allattamento. E' stato dimostrato che i prodotti IVIg passano attraverso la placenta, soprattutto durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non siano da attendersi effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

##### Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno. Si ritiene che non vi siano effetti negativi su neonati/lattanti.

##### Fertilità

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

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

Globiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare che le reazioni si risolvano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse causate dalle immunoglobuline umane normali (in ordine decrescente di frequenza) comprendono (vedere anche paragrafo 4.4):

- brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione arteriosa e dolore lombare moderato,
- reazioni emolitiche reversibili, in particolare nei pazienti con gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede trasfusione,
- (raramente) un'improvvisa caduta della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità nelle somministrazioni precedenti,
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso 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 aumentati livelli di creatinina sierica e/o insorgenza di insufficienza renale acuta,



- casi di danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella seguente è formulata secondo la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA (SOC e livello termine preferito).

La frequenza è stata stimata in base alla seguente convenzione: 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).

In ogni classe di organi le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Frequenza delle reazioni avverse al medicinale negli studi clinici con Globiga:

<b>Classificazione MedDRA per sistemi ed organi secondo la sequenza:</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza per infusione</b>	<b>Frequenza per paziente</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi†, anemia, leucopenia	Non comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Molto comune
	Meningite asettica, ipoestesia, capogiri	Non comune	Comune
Patologie dell'occhio	Prurito agli occhi	Non comune	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio	Non comune	Comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Non comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, fastidio addominale	Non comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore o rigidità muscoloscheletrici	Non comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune	Molto comune
	Brividi, dolore al petto, dolore, sensazione di freddo, astenia, affaticamento, prurito al sito di infusione	Non comune	Comune
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici	Non comune	Comune

† caso subclinico

Le seguenti reazioni sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con Globiga

La frequenza delle reazioni segnalate dopo l'immissione in commercio non può essere stimata dai dati disponibili.

<b>Classificazione per sistemi ed organi MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica, ipersensibilità	Non nota
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Ipoestesia, parestesia, tremore	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipertensione	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema, prurito, eruzione cutanea, orticaria	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, dolore cervicale, dolore agli arti	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, fastidio toracico, dolore toracico, affaticamento, sensazione di calore, malessere	Non nota

Le seguenti reazioni sono state segnalate con trattamenti IVIg e possono verificarsi anche dopo la somministrazione di Globiga :

<b>Classificazione per sistemi ed organi MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattoide, edema angioneurotico, edema facciale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Sovraccarico di liquidi, (pseudo)iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Agitazione, stato confusionale, nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Evento cerebrovascolare, coma, perdita di coscienza, convulsioni, encefalopatia, emicrania, disturbi della parola, fotofobia
Patologie cardiache	Arresto cardiaco, angina pectoris, bradicardia, palpitazioni, cianosi
Patologie vascolari	Insufficienza circolatoria periferica o collasso, flebite, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Insufficienza respiratoria, apnea, sindrome acuta da distress respiratorio, edema polmonare, broncospasmo, ipossia, sibilo
Patologie epatobiliari	Disfunzione epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome di Steven-Johnson, epidermolisi, esfoliazione cutanea, eczema, dermatite (bollosa), alopecia
Patologie renali e urinarie	Dolore renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione al sito di iniezione, vampate di calore, malessere simil-influenzale, rossore, edema, letargia, sensazione di bruciore, iperidrosi
Esami diagnostici	Test diretto di Coombs positivo, falsi valori aumentati della velocità di sedimentazione eritrocitaria, diminuzione della saturazione dell'ossigeno

### Descrizione di alcune reazioni avverse

Per la descrizione di alcuni eventi avversi selezionati, come reazioni di ipersensibilità, tromboembolia, insufficienza renale acuta, sindrome da meningite asettica, anemia emolitica, vedere paragrafo 4.4.

### Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse erano paragonabili nei bambini e negli 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può portare a sovraccarico di liquidi e iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti anziani o con compromissione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sieri immunologici e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per la somministrazione endovascolare, codice ATC: J06B A02.

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Normalmente viene preparata da pool di plasma provenienti da almeno 1000 donazioni. La distribuzione di sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale al plasma umano nativo. Con dosi adeguate di questo medicinale è possibile ripristinare livelli troppo bassi di immunoglobuline G al livello normale.

Il meccanismo d'azione nelle indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è del tutto chiaro.

### Studi clinici

Uno studio prospettico in aperto non controllato è stato condotto su 51 pazienti con sindromi da immunodeficienza primitiva. I pazienti reclutati sono stati divisi in 3 gruppi di età ( $\geq 2$  anni e  $< 12$  anni,  $\geq 12$  anni e  $< 16$  anni,  $\geq 16$  anni e  $\leq 75$  anni). L'endpoint primario dello studio era il tasso di infezioni batteriche gravi (SBI) per anni-paziente in trattamento. I pazienti hanno ricevuto un totale di 17 o 13 infusioni di Globiga nel corso dello studio, in base agli intervalli regolari fra i trattamenti (rispettivamente ogni 3 o 4 settimane). La dose era di 0,2-0,8 g/kg da somministrare a velocità di infusione crescente fino ad un massimo di 0,08 ml/kg/min. Due pazienti hanno manifestato 4 SBI. Con un totale di 50,2 anni di esposizione per paziente, il risultato dell'endpoint primario era di 0,08 SBI/anno di esposizione per paziente, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza del 99% pari a 0,5. Inoltre, gli altri parametri di efficacia calcolati per anno di esposizione del paziente, ad esempio altre infezioni e giorni di terapia antibiotica, assenza da scuola o dal lavoro, e ricovero per infezione, erano in linea con i risultati pubblicati per altre IVIg sviluppate in precedenza.

Questo studio è stato seguito da uno studio di estensione, condotto per valutare la tollerabilità di Globiga somministrato a velocità di infusione maggiori (da 0,08 ml/kg/min fino a 0,14 ml/kg/min). Sono stati reclutati 21 pazienti in totale. Il prodotto era ben tollerato e tutti i pazienti hanno completato

lo studio secondo i piani. Eventi avversi correlati al medicinale oggetto di studio sono stati segnalati in 2 bambini e in 2 adulti; le reazioni segnalate con maggior frequenza erano nausea e cefalea.

Un altro studio prospettico in aperto non controllato è stato condotto su 40 pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria della durata di almeno 12 mesi. I pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 1 g/kg per 2 giorni consecutivi. La risposta alternativa (AR) secondo le linee guida EMA è definita come l'aumento della conta piastrinica a  $\geq 30 \times 10^9/L$  e pari ad almeno il doppio della conta piastrinica basale, confermata in almeno 2 occasioni separate da almeno 7 giorni, e con assenza di emorragia. Una risposta alternativa (AR) è stata osservata in 24 pazienti (66,7%).

La risposta completa (CR) secondo le linee guida EMA è definita come il raggiungimento della conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/L$  in almeno 2 visite separate da almeno 7 giorni senza nuove emorragie. La risposta completa (CR) è stata osservata in 18 pazienti (50,0%).

È stata applicata una perdita di AR/CR se i criteri per AR/CR erano rispettati ma si deterioravano in seguito alla diminuzione della conta piastrinica a  $< 30 \times 10^9/L$  (AR) o  $< 100 \times 10^9/L$  (CR), o alla diminuzione della conta piastrinica a meno del doppio rispetto al basale, o in seguito ad emorragia. Per quanto riguarda la perdita di AR, 11 pazienti dei 24 (45,8%) che rientravano nei criteri AR hanno riportato una perdita di risposta. Si è verificata perdita di CR per 14 pazienti dei 18 (77,8%) che rientravano nei criteri CR.

Per le informazioni sulla sicurezza derivate dagli studi clinici vedere paragrafo 4.8.

#### Popolazione pediatrica

Non vi sono state grandi differenze nella percentuale di pazienti bambini e adolescenti con eventi avversi (EA) rispetto agli adulti. Gli eventi avversi correlati alla classe per sistemi e organi "infezioni ed infestazioni" sono stati gli EA più comunemente riscontrati in tutti i gruppi di età; tuttavia, sono stati segnalati in maggiore percentuale nei bambini e negli adolescenti. La stessa differenza è stata notata per le patologie gastrointestinali. Inoltre, è stata notata una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo di età dei bambini che hanno manifestato EA a carico della classe per sistemi e organi "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'immunoglobulina umana normale è immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo somministrazione endovenosa. Viene distribuita con relativa rapidità fra plasma e liquido extravascolare; dopo circa 3-5 giorni viene raggiunto l'equilibrio fra i comparti intravascolare ed extravascolare.

Globiga ha un'emivita media di circa 26-39 giorni. Tale emivita può variare da paziente a paziente, soprattutto per l'immunodeficienza primitiva.

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

#### Popolazione pediatrica

I risultati degli studi di farmacocinetica in diversi gruppi d'età pediatrici sono riassunti nella tabella seguente, confrontati con i dati sugli adulti.

Panoramica sulle caratteristiche di farmacocinetica delle IgG totali per Globiga divisa per gruppi di età (valori mediani)

		Popolazione pediatrica		Adulti	Tutte le età
		Bambini	Adolescenti		
		≥ 2 anni, < 12 anni	≥ 12 anni, < 16 anni	≥ 16 anni, ≤ 75 anni	
Parametro	Unità	N= 13	N= 12	N= 26	N= 51
C <sub>max</sub>	g/L	18,6	19,3	17,1	18,2
C <sub>min</sub>	g/L	10,7	9,3	10,1	9,9
[intervallo]		[7,2 - 16,8]	[7,4 - 20,4]	[6,8 - 20,6]	[6,8 - 20,6]
AUC <sub>0-tau</sub>	h•g/L	6957	6826	7224	7182
t <sub>1/2</sub>	giorni	36	33	37	36

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono normali costituenti del sangue umano.

La sicurezza di Globiga è stata dimostrata in diversi studi preclinici di sicurezza farmacologica (effetti cardiovascolari, respiratori e broncospastici, potenziale trombotico) e in studi tossicologici (tossicità acuta, tollerabilità locale). I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo in base a tali studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità. Studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità sulla riproduzione in animali non sono praticabili, a causa dell'induzione e dell'interferenza dovute allo sviluppo di anticorpi verso proteine eterologhe. Poiché l'esperienza clinica non fornisce evidenza di potenziale cancerogeno delle immunoglobuline, non sono stati condotti studi di carcinogenicità/genotossicità sperimentali su specie eterogenee.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina, acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, né con qualsiasi altro prodotto a base di IVIg.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Il prodotto può essere conservato a temperature superiori a +8°C e inferiori a +25°C fino a 12 mesi, senza essere nuovamente refrigerato; se non utilizzato dopo tale periodo deve essere eliminato.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni:

1 g in 10 ml in un flaconcino da 20 ml  
2,5 g in 25 ml in un flaconcino da 30 ml

5 g	in	50 ml	in un flacone da 70 ml
6 g	in	60 ml	in un flacone da 70 ml
10 g	in	100 ml	in un flacone da 100 ml
3 x 10 g	in	100 ml	in un flacone da 100 ml
20 g	in	200 ml	in un flacone da 250 ml
3 x 20 g	in	200 ml	in un flacone da 250 ml
30 g	in	300 ml	in un flacone da 300 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

I flaconi/flaconcini sono in vetro di tipo II chiuso con tappi in gomma bromobutilica e sigillati con cappucci a scatto in alluminio.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido.

Non utilizzare se la soluzione è torbida o presenta particelle visibili.

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

A causa del rischio di contaminazione batterica, il medicinale residuo deve essere eliminato.

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

OCTAPHARMA ITALY S.p.A.  
Via Cisanello, 145  
56100 Pisa  
Italia

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

AIC n. 044187019 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 1g  
AIC n. 044187021 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2,5g  
AIC n. 044187033 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 5g  
AIC n. 044187045 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 6g  
AIC n. 044187058 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 10g  
AIC n. 044187060 "100 mg/ml soluzione per infusione" 3 flaconi in vetro da 10g  
AIC n. 044187072 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 20g  
AIC n. 044187084 "100 mg/ml soluzione per infusione" 3 flaconi in vetro da 20g  
AIC n. 044187096 "100 mg/ml soluzione per infusione" 1 flacone in vetro da 30g

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

Data della prima autorizzazione: 2016-04-20

Data del rinnovo:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO