

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gammagard 50 mg/ml polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobuline umane normali (IVIg)

Gammagard può essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili ad una soluzione al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml) di proteine contenenti almeno il 90% di IgG. La tabella sottostante riporta i volumi di solvente da utilizzare per ottenere entrambe le concentrazioni.

Un flacone di Gammagard polvere contiene quantità di proteine plasmatiche totali di cui almeno il 90% immunoglobulina umana normale (IgG) pari a 5g e 10g a seconda della confezione.

Confezione	Principio attivo: Proteine plasmatiche totali, di cui almeno il 90% di immunoglobuline umane normali	Concentrazione in Proteine Plasmatiche Totali, di cui almeno il 90% di immunoglobuline umane normali, dopo ricostituzione con il solvente accluso alla confezione	Volume di solvente da utilizzare (acqua ppi)
Flacone da 5 g di polvere	5 g	50 mg/ml	96 ml
		100 mg/ml	48 ml
Flacone da 10 g di polvere	10 g	50 mg/ml	192 ml
		100 mg/ml	96 ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG: IgG1 > 56,9%

IgG2 > 16,0%

IgG3 > 3,3%

IgG4 > 0,3%

Contenuto massimo di IgA: ≤ 3 microgrammi/ml in una soluzione al 5%.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipienti: Albumina umana, glicina, sodio cloruro, glucosio monoidrato, polietilenglicole.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino (10g) di Gammagard contiene circa 668 mg di sodio.

Questo medicinale contiene 20 mg di glucosio per ml (400 mg/g di IgG) come eccipiente.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.
Uso endovenoso.
Polvere bianca o leggermente giallina priva di particelle estranee visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione anticorpale compromessa (vedere paragrafo 4.4).
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica, che non hanno risposto all'antibioticoterapia profilattica.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococco.
- Ipogammaglobulinemia in pazienti a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation - HSTC*).
- AIDS congenito, con infezioni batteriche ricorrenti.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione terapeutica.

In terapia sostitutiva, la dose deve essere adattata alle esigenze specifiche di ciascun paziente, che sono dettate dalla farmacocinetica e dalla risposta clinica.

Gli schemi posologici di seguito descritti sono forniti come linea guida.

Terapia sostitutiva in caso di sindromi da immunodeficienza primaria:

Lo schema posologico deve raggiungere una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 5-6 g/l. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia per raggiungere l'equilibrio. La dose iniziale consigliata è di 0,4-0,8 g/kg di peso corporeo da somministrare una sola volta, seguita da almeno 0,2 g/kg PC ogni tre-quattro settimane.

La dose necessaria a raggiungere una concentrazione minima di 5-6 g/l è dell'ordine di 0,2-0,8 g/kg PC/mese. L'intervallo tra le dosi, dopo aver raggiunto lo stato stazionario, varia da 3 a 4 settimane.

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

*Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica, che non hanno risposto all'antibioticoterapia profilattica;
ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da mieloma multiplo*

in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococco, AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

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

Ipogammaglobulinemia in pazienti a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose consigliata è di 0,2-0,4 g/kg ogni tre-quattro settimane. Le concentrazioni minime devono essere mantenute al di sopra di 5 g/l.

Per il trattamento delle infezioni e per la profilassi della malattia da trapianto verso l'ospite, la dose deve essere adattata al singolo paziente.

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 una volta entro 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.

Sindrome di Kawasaki

Somministrare 1,6-2,0 g/kg in dosi frazionate nel corso di due-cinque giorni oppure 2,0 g/kg in dose singola. È necessario trattare contemporaneamente i pazienti con acido acetilsalicilico.

I dosaggi raccomandati sono riepilogati nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza dell'infusione
Terapia sostitutiva in sindromi da immunodeficienza primaria	- dose iniziale: 0,4-0,8 g/kg - quindi: 0,2-0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 5-6 g/l
Terapia sostitutiva in sindromi da immunodeficienza secondaria	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 5-6 g/l
AIDS congenito	0,2-0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane

<p>Ipogammaglobulinemia (< 4 g/l) in pazienti a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche</p> <p>- trattamento delle infezioni e profilassi della malattia da trapianto verso l'ospite</p> <p>- persistente mancanza di produzione di anticorpi</p>	<p>0,2-0,4 g/kg</p>	<p>ogni 3 – 4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG superiore a 5 g/l</p> <p>ogni settimana dal giorno -7 per un periodo fino a 3 mesi dopo il trapianto</p> <p>ogni mese fino al ripristino dei normali livelli anticorpali</p>
<p>Immunomodulazione:</p> <p>-Trombocitopenia immune primaria (Porpora trombocitopenica idiopatica)</p> <p>Sindrome di Guillain-Barré</p> <p>Sindrome di Kawasaki</p>	<p>0,8-1 g/kg Oppure</p> <p>0,4 g/kg/die</p> <p>0,4 g/kg/die</p> <p>1,6-2 g/kg</p> <p>oppure 2 g/kg</p>	<p>al giorno 1, con possibilità di ripetizione una volta entro 3 giorni</p> <p>per 2-5 giorni</p> <p>per 5 giorni</p> <p>in dosi frazionate nel corso di 2-5 giorni in associazione con acido acetilsalicilico</p> <p>in una sola dose in associazione con acido acetilsalicilico</p>

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.

Modo di somministrazione

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

Per uso endovenoso

Si raccomanda di somministrare, se possibile, la soluzione di Gammagard al 10% nelle vene dell'avambraccio.

Questo può ridurre la probabilità che il paziente provi disagio nel sito di infusione.

Prima dell'infusione la soluzione deve essere portata a temperatura corporea o a temperatura ambiente.

La quantità di prodotto da somministrare è espressa in ml per kg di peso corporeo/h.

Gammagard 5% (50 mg/ml) deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,5 ml/kg/h. Se ben tollerata (vedere sezione 4.4), la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 ml/kg/h.

In generale si raccomanda che i pazienti che cominciano il trattamento con Gammagard o provenienti da un altro prodotto a base di IVIg inizialmente vengano infusi alla velocità di

infusione più bassa per poi aumentarla fino alla velocità massima, se hanno tollerato varie infusioni a velocità intermedie.

I pazienti che tollerano bene Gammagard in soluzione al 5% alla velocità di 4 ml/kg/h possono essere infusi con la soluzione ricostituita al 10% iniziando con la velocità di 0,5 ml/kg/h. In assenza di effetti avversi, la velocità può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 8 ml/kg/h.

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità a immunoglobuline umane, in particolare in pazienti con anticorpi anti IgA. Gammagard è controindicato in pazienti con risposte anafilattiche o di ipersensibilità grave note.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo medicinale contiene 20 mg di glucosio per ml (400 mg/g di IgG) come eccipiente. Un paziente di 70 Kg infuso con una dose di Gammagard di 1g/Kg riceve 28 g di glucosio (112 calorie). Questo deve essere tenuto in considerazione in caso di pazienti con diabete latente (nei quali può presentarsi una glicosuria transitoria), nei diabetici, o nei pazienti in dieta ipoglicidica. Per l'insufficienza renale grave vedere quanto riportato di seguito.

Alcune reazioni avverse immediate come cefalea e vampate, dolore addominale, rinite, nausea, broncospasmo, brividi, mialgie, febbre-possono essere correlate alla velocità d'infusione.

La velocità d'infusione raccomandata nel paragrafo 4.2 va seguita scrupolosamente. I pazienti devono essere strettamente monitorati e attentamente osservati per qualsiasi sintomo durante il tempo dell'infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente:

- in caso di elevata velocità di infusione,
- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in casi rari, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o quando è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione.

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni verificando:

- che i pazienti non siano sensibili alla immunoglobulina umana normale somministrando dapprima il prodotto lentamente ad una velocità iniziale di 0,5 ml/kg/h
- che i pazienti siano attentamente monitorati per evidenziare la comparsa di eventuali sintomi per l'intera durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti provenienti da un altro prodotto IVIg o per i quali è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione, devono essere monitorati durante la prima infusione e nella prima ora successiva, per rilevare potenziali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In caso di reazioni avverse, è necessario ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il rallentamento della velocità di infusione o la sospensione dell'infusione generalmente determinano la scomparsa rapida dei sintomi.

L'infusione può essere poi ripresa ad una velocità di infusione tale da non provocare la ricomparsa dei sintomi.

Il trattamento richiesto dipende dalla natura e grado della reazione avversa. In caso di shock, deve essere iniziato il trattamento medico standard per lo shock.

In tutti i pazienti la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- monitoraggio della diuresi

- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Ipersensibilità

Vere reazioni d'ipersensibilità sono rare. Si possono verificare nei rari casi di deficit di IgA con anticorpi anti-IgA.

Gammagard non è indicato in pazienti con deficit selettivo di IgA dove il deficit di IgA è l'unica componente della immunodeficienza.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può causare un brusco abbassamento della pressione sanguigna con reazione anafilattica, anche in pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con immunoglobulina umana normale.

I pazienti con anticorpi anti-IgA o con deficit di IgA che rappresenta una componente della immunodeficienza primaria, per la quale è indicato il trattamento con IVIg, possono essere soggetti ad un aumentato rischio di reazioni anafilattiche.

È stata riportata anafilassi, con l'uso di Gammagard, sebbene questo farmaco contenga bassi livelli di IgA.

I pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità gravi devono ricevere immunoglobuline per via endovenosa solo con estrema cautela e in un luogo dove sia disponibile un'assistenza di supporto per il trattamento di reazioni a rischio di vita.

Tromboembolismo

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi trombotici e tromboembolici, quali infarto del miocardio, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venose profonde, che si presume siano correlati ad un aumento relativo della viscosità ematica in seguito all'elevato apporto di immunoglobulina in pazienti a rischio.

Si deve prestare particolare attenzione nel prescrivere ed infondere IVIg in pazienti obesi o con pre-esistente fattore di rischio per eventi tromboembolici (ad es. età avanzata, ipertensione, diabete mellito e una storia di malattia vascolare o di episodi trombotici, pazienti con trombofilia acquisita o congenita, pazienti immobilizzati per periodi prolungati, pazienti gravemente ipovolemici o pazienti con disturbi che provocano l'incremento della viscosità ematica).

Garantire un'adeguata idratazione ai pazienti prima della somministrazione. Monitorare segni e sintomi di trombosi e valutare la viscosità del sangue nei pazienti a rischio di iperviscosità.

In pazienti a rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico, Gammagard deve essere somministrato alla velocità d'infusione e alla dose minima praticabile.

Insufficienza renale acuta

Sono stati riportati casi gravi d'insufficienza renale (ad es. insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta, nefropatia tubulare prossimale, nefrosi osmotica) in pazienti che seguono un trattamento con IVIg, in particolare con prodotti contenenti saccarosio (Gammagard, non contiene saccarosio).

Nella maggior parte dei casi, sono stati identificati dei fattori di rischio, quali preesistente insufficienza renale, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, uso contemporaneo di farmaci nefrotossici, età superiore ai 65 anni, sepsi o paraproteinemia.

In caso di disfunzione renale, si deve considerare l'interruzione della terapia con IVIg.

Sebbene questi episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati contenenti 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 saccarosio. Gammagard, non contiene saccarosio o maltosio

In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, Gammagard deve essere somministrato alla velocità d'infusione e alla dose minima praticabile.

Traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione (TRALI)

Ci sono state delle segnalazioni di edema polmonare non-cardiogeno (TRALI) in pazienti a cui erano state somministrate IVIg.

Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata segnalata l'insorgenza di sindrome da meningite asettica (AMS) in associazione al trattamento con IVIg (incluso Gammagard). L'interruzione del trattamento con IVIG può portare alla remissione dell'AMS entro alcuni giorni senza sequele. La sindrome in genere inizia dopo un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dal trattamento con IVIG.

Gli studi sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS può verificarsi più frequentemente in combinazione con alte dosi di trattamento con IVIg (2 g/kg).

Dati derivanti da segnalazioni post-marketing hanno mostrato come non sia chiaramente evidenziabile un'associazione tra il dosaggio di IVIG utilizzato e l'insorgenza di AMS, mentre sono state osservate incidenze superiori di AMS in pazienti di sesso femminile.

Anemia emolitica

Gammagard contiene anticorpi contro gli antigeni del gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre in vivo l'adesione delle immunoglobuline ai globuli rossi, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, l'emolisi.

L'anemia emolitica può svilupparsi in seguito alla terapia con Gammagard, a causa di un aumentato sequestro dei globuli rossi (GR); è stata riportata emolisi acuta, compatibile con l'emolisi intravascolare.

Coloro che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio dei segni clinici e dei sintomi di emolisi (vedere il paragrafo 4.8)

Iperproteïnemia

In pazienti che ricevono un trattamento con IVIg possono verificarsi iperproteïnemia e incremento della viscosità del siero

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene circa 668 mg di sodio per flaconcino (10 g) equivalente a 34% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La quantità di sodio nella dose massima giornaliera si aggiunge materialmente alla quantità giornaliera raccomandata di sodio alimentare per i soggetti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. In questi pazienti, la quantità di sodio derivante dal medicinale deve essere misurata e tenuta in considerazione nel determinare l'apporto di sodio alimentare. Una soluzione di Gammagard al 5% contiene approssimativamente 3,34 mg/ml di sodio.

Interferenza con test sierologici

Dopo l'infusione di immunoglobuline, il transitorio incremento dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi nei test sierologici (per esempio Epatite A, Epatite B, morbillo e varicella).

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, per esempio con il test antiglobulinico diretto (direct antiglobulin test DAT, test di Coombs diretto).

La somministrazione di Gammagard può condurre a risultati falsi positivi nei test per la diagnosi di infezioni fungine che dipendono dal rilevamento di beta-D-glucano; questo può persistere nel corso delle settimane successive all'infusione del prodotto.

Agenti trasmissibili

Le procedure standard finalizzate a prevenire la comparsa di infezioni conseguenti all'uso di medicinali preparati da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei lotti di plasma per individuare l'eventuale presenza di marker d'infezione e l'inclusione di passaggi produttivi efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando sono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere completamente esclusa. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti ed altri agenti patogeni.

Le misure che sono state prese sono considerate efficaci per virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus non capsulati come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Esiste una rassicurante esperienza clinica in merito alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con immunoglobuline e si ritiene che il notevole contenuto di anticorpi dia un importante contributo alla sicurezza virale.

Tracciabilità

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

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 ed un periodo massimo di 3 mesi, l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione del prodotto deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con virus vivi attenuati. In caso del morbillo, tale compromissione può persistere fino ad 1 anno. Pertanto è necessario controllare il titolo anticorpale dei pazienti sottoposti a vaccinazione contro il morbillo.

Popolazione pediatrica

Non esistono studi sull'interazione di Gammagard con altri farmaci nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di Gammagard per l'uso in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati, pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza e alle madri che allattano al seno. Il medico deve valutare i potenziali rischi e prescrivere Gammagard solo se chiaramente necessario.

I prodotti a base di IVIg somministrati durante la gravidanza hanno mostrato di attraversare la placenta, maggiormente durante il terzo trimestre.

L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono da attendersi effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto e sul neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato da agenti patogeni che utilizzano le mucose come via di ingresso.

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 Gammagard. 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

Con le immunoglobuline umane per uso endovenoso, occasionalmente possono verificarsi reazioni avverse quali brividi, cefalea, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e dolore lombare di intensità moderata.

Raramente le immunoglobuline umane normali possono causare una improvvisa caduta della pressione sanguigna e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità ad una precedente somministrazione.

Dopo la somministrazione di immunoglobulina umana normale sono stati osservati casi di meningite asettica reversibile e rari casi di reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo – frequenza non nota). Sono state osservate reazioni emolitiche reversibili, specialmente in pazienti con gruppo sanguigno A, B e AB. Raramente può svilupparsi una anemia emolitica che richiede una trasfusione dopo un trattamento con alte dosi di IVIg (vedere anche il paragrafo 4.4)

Sono stati osservati aumento della creatininemia e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: sono state osservate reazioni di natura trombotica e tromboembolica, come infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venose profonde (vedi anche il paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono state raccolte da uno studio clinico pilota di Gammagard e uno studio di fase IV che hanno valutato la sicurezza di Gammagard in acuto e a medio termine. Le ADR riportate nei due studi, vengono elencate e classificate nella tabella seguente, secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello termine preferito).

La frequenza è stata determinata usando i seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli studi clinici con Gammagard

Reazioni avverse del Farmaco (ADRs) con Gammagard da studi clinici		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA preferito	Frequenza delle reazioni avverse *
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Non comune
Disturbi psichiatrici	Ansietà, Agitazione	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Letargia	Non comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Vampate	Comune
	Fluttuazione della pressione sanguigna	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, Epistassi	Non comune
Patologie gastrointestinali	Vomito, Nausea	Comune
	Diarrea, Stomatite, Dolore addome superiore, Disturbi di stomaco	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, Prurito, Sudorazione algida, Iperidrosi	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore in sede lombare, Crampi muscolari, Dolore alle estremità	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, Brividi, Piressia	Comune
	Dolore toracico, Malessere generalizzato, Dolore generalizzato, Oppressione toracica, Disturbi del sensorio, Sensazione di freddo o di calore, Malattia simil-influenzale, Eritema in sede di infusione, Stravasamento al sito di infusione, Dolore in sede di infusione	Non comune
Esami diagnostici	Aumento della pressione sanguigna	Non comune

*Basato sulla percentuale per numero di infusioni.

Esperienza Post-Marketing

In aggiunta alle reazioni avverse riportate durante gli studi clinici, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio:

Infezioni ed infestazioni: Meningite asettica

Patologie del sistema emolinfopoietico: Emolisi, Anemia, Trombocitopenia, Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario: Shock Anafilattico, Reazione anafilattica o anafilattoide, Ipersensibilità

Disturbi psichiatrici: Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso: Ictus Cerebrovascolare, Attacco ischemico transitorio, Convulsioni, Emicrania, Vertigini, Parestesia, Disestesia, Sincope, Tremori

Patologie dell'occhio: Trombosi venosa retinica, Deficit visivo, Dolore oculare, Fotofobia

Patologie cardiache: Infarto del miocardio, Cianosi, Tachicardia, Bradicardia

Patologie vascolari: Trombosi arteriosa, Trombosi della vena cava, Trombosi venosa profonda, Tromboflebite, Ipotensione, Ipertensione, Pallore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: Embolia polmonare, Edema polmonare, Ipossia, Broncospasmo, Respiro sibilante, Iperventilazione, Laringospasmo, Tosse

Patologie gastrointestinali: Dolore addominale, Dispepsia

Patologie epatobiliari: Epatite (non-infettiva)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Angioedema, Dermatite, Eritema, Eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Artralgia, Mialgia

Patologie renali e urinarie: Insufficienza renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Reazione al sito di infusione, Astenia, Edema

Esami diagnostici: Test di Coombs diretto positivo

Popolazione pediatrica

Non ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano diverse rispetto a quelle della popolazione adulta.

In merito alla sicurezza riguardo gli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

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

Il sovradosaggio può causare un sovraccarico idrico e iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti anziani o pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Le immunoglobuline umane normali contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro gli agenti infettivi.

Le immunoglobuline umane normali contengono gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Solitamente sono preparate da pool di plasma provenienti da non meno di 1000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella del plasma umano nativo.

Dosi adeguate di questo medicinale consentono di riportare a valori normali i livelli di immunoglobuline G patologicamente ridotti.

Il meccanismo di azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è del tutto chiaro, ma include effetti immunomodulatori.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati derivanti da studi condotti nella popolazione pediatrica. Tuttavia non sono attese differenze rispetto ai risultati ottenuti negli studi sulla popolazione adulta.

Nota: Le immunoglobuline umane normali per uso endovenoso (IGIV) possono essere di una certa utilità nella fase acuta nel trattamento di alcune neuropatie periferiche, quali la neuropatia motoria multifocale (NMM), la poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizante (CIPD) e la miastenia gravis (MG). Va tenuto conto, tuttavia, che i risultati del trattamento possono essere temporanei e che i dati clinici a sostegno dell'impiego delle IGIV in queste indicazioni derivano da esperienze cliniche perlopiù datate e condotte su piccoli numeri di pazienti, mentre non sono disponibili ad oggi studi clinici randomizzati controllati condotti in accordo alle norme di buona pratica clinica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa le immunoglobuline umane normali sono immediatamente e completamente biodisponibili nella circolazione del ricevente. Esse si distribuiscono in maniera relativamente rapida fra il plasma e il liquido extravascolare, l'equilibrio fra i compartimenti intra- e extravascolari viene raggiunto dopo circa 3-5 giorni.

L'emivita di Gammagard è di circa $37,7 \pm 15$ giorni. Questa emivita può variare da paziente a paziente, in particolare nella immunodeficienza primaria.

Le IgG ed i complessi di IgG sono metabolizzati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nell'animale la prova della tossicità per somministrazione singola non ha alcun rilievo poiché il sovradosaggio avviene a dosi elevate. Le prove di tossicità ripetute e la tossicità embrio-fetale risultano impraticabili a causa dell'induzione e delle interferenze con gli anticorpi.

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del preparato sul sistema immunitario del neonato. Poiché l'esperienza clinica ha dimostrato che le immunoglobuline umane normali non causano effetti cancerogeni o mutagenici non è stata considerata necessaria l'esecuzione di studi sperimentali nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Albumina umana (3 mg/ml per la soluzione al 5% e 6 mg/ml per la soluzione al 10%), glicina, sodio cloruro, glucosio monoidrato, polietilenglicole.

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci o fluidi per via endovenosa. Deve essere solubilizzato esclusivamente con il solvente fornito nella confezione.

Deve essere somministrato tramite una linea endovenosa separata.

6.3 Periodo di validità

2 anni, se correttamente conservato nel confezionamento integro.

Dopo solubilizzazione con il solvente accluso alla confezione, la soluzione ricostituita al 5% può essere conservata per 2 ore a temperatura inferiore a 25°C quando la ricostituzione avviene in asepsi.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere impiegato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non usato immediatamente, le condizioni ed il tempo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C, nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare perché potrebbe rompersi il flacone del solvente.

Per le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita vedere il paragrafo 6.3.

Scartare la soluzione eventualmente non utilizzata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sia il flacone contenente la polvere liofila che il flacone contenente il solvente sono di vetro chiaro, tipo I, muniti di tappi in gomma bromobutilica e capsula in alluminio con parte centrale asportabile.

Gammagard è disponibile in flaconi contenenti 5 g e 10g di immunoglobuline umane liofilizzate.

Ciascuna confezione da 5 g e 10 g contiene il flacone di polvere, il flacone del solvente (rispettivamente da 96 ml e 192 ml), un dispositivo di trasferimento sterile e un set di somministrazione sterile con filtro.

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.

Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente, prima della somministrazione, per evidenziare particelle o colorazione anomala. Non usare soluzioni con colorazione anomala e/o che presentino depositi.

Prima della ricostituzione, la polvere deve essere di colore bianco o leggermente giallino, priva di particelle estranee visibili.

Dopo la ricostituzione, devono essere somministrate esclusivamente soluzioni limpide o leggermente opalescenti e incolori o di colore giallo chiaro.

Gammagard deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa dopo ricostituzione con l'appropriato volume di acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Ricostituzione – Usare una tecnica asettica

Confezioni da 5 e 10 g

Portare i flaconi di Gammagard (liofilizzato) e dell'Acqua per preparazioni iniettabili (solvente) a temperatura ambiente. È necessario mantenere questa temperatura fino a che la dissoluzione sia completa.

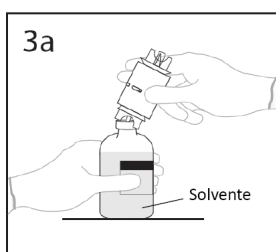
A) Ricostituzione del prodotto come soluzione al 5%:

1. Rimuovere i tappi dei flaconi e disinfettarli con una soluzione germicida.
2. Rimuovere il tappo del puntale da una delle estremità del dispositivo di trasferimento. Non toccare il puntale.



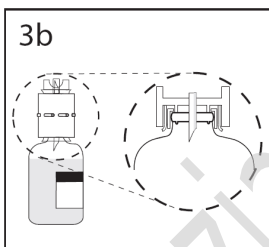
- 3a. Porre il flacone del solvente su una superficie piatta. Inserire il puntale scoperto del dispositivo di trasferimento nel centro del tappo del flacone del solvente.

ATTENZIONE: il mancato inserimento del puntale nel centro del tappo può portare a dislocamento del tappo e perdita del vuoto.



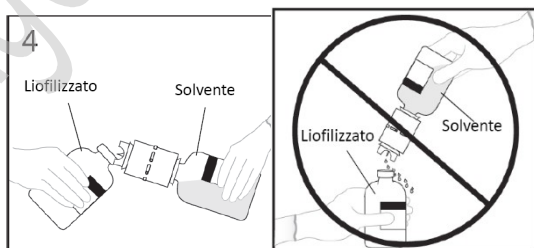
- 3b. Assicurare che il dispositivo entri completamente nel collo del flacone, premendo saldamente il dispositivo di trasferimento.

Mentre si mantiene il dispositivo di trasferimento, rimuovere la protezione dell'altro puntale. Non toccare il puntale.



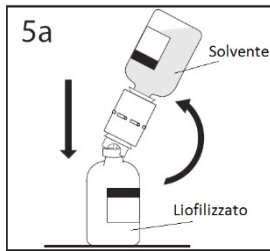
4. Tenere il flacone del solvente con attaccato il dispositivo di trasferimento, obliquamente rispetto al flacone del liofilizzato, per prevenire la fuoriuscita del solvente.

Nota: Non tenere il flacone del solvente capovolto perchè potrebbe verificarsi la fuoriuscita del solvente.

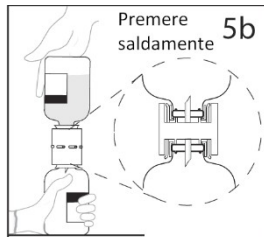


- 5a. Inserire l'estremità libera del dispositivo di trasferimento nel centro del tappo del liofilizzato e **capovolgere rapidamente il flacone del solvente** per evitare la fuoriuscita del solvente.

ATTENZIONE: il mancato inserimento del puntale nel centro del tappo può portare a dislocamento del tappo e perdita del vuoto.



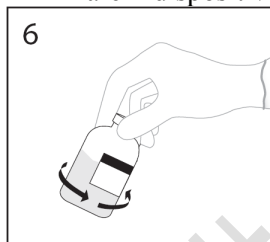
- 5b. Assicurare che il dispositivo entri completamente nel collo del flacone, premendo saldamente il flacone del solvente.



6. Terminato il trasferimento del solvente, rimuovere il dispositivo di trasferimento e il flacone di solvente vuoto. Immediatamente, agitare delicatamente il flacone del liofilizzato per miscelare completamente il contenuto.

ATTENZIONE: Non sbattere. Evitare la formazione di schiuma.

Eliminare il dispositivo di trasferimento dopo l'uso singolo.



B) Ricostituzione del prodotto come soluzione al 10%:

1. Rimuovere i tappi dei flaconi e disinfettarli con una soluzione germicida.
2. Per preparare una soluzione al 10% è necessario rimuovere la metà del volume del solvente. La tabella 2 indica la quantità di solvente che deve essere **rimossa dal flacone** prima di attaccare il dispositivo di trasferimento per preparare una concentrazione al 10%. Usando una tecnica asettica, prelevare la quantità di solvente non necessaria mediante una siringa sterile con ago ipodermico. Eliminare la siringa riempita e l'ago.
3. Utilizzare il solvente residuo contenuto nel flacone del solvente, seguendo le istruzioni dal punto 2 al punto 6 come precedentemente descritto al punto A.

TABELLA 2

Quantità di solvente da rimuovere

Concentrazione	flacone da 5 g	flacone da 10 g
5%	Non rimuovere solvente per la ricostituzione come soluzione al 5%	
10%	48 mL	96 mL

Somministrazione – Usare una tecnica asettica

Infusione endovenosa (confezioni da 5 e 10 g)

1. Infondere la soluzione ricostituita con il set sterile da 15 µ incluso in ogni confezione.

Eliminare eventuali parti della soluzione non utilizzata a causa del rischio di contaminazione batterica.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

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

“50 mg/ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flacone polvere + 1 flacone solvente da 96 ml + un dispositivo di trasferimento sterile + set infusionale – AIC n. 033240033
“50 mg/ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flacone polvere + 1 flacone solvente da 192 ml + un dispositivo di trasferimento sterile + set infusionale – AIC n. 033240045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1998
Data del rinnovo più recente: Giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO