

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gamunex

100 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene:

immunoglobulina umana normale100 mg
(di cui almeno il 98% IgG)

Ogni flaconcino da 10 ml contiene: 1 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

Ogni flaconcino da 400 ml contiene: 40 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi IgG (valori approssimativi):

IgG1.....62,8%

IgG2.....29,7%

IgG3.....4,8%

IgG4.....2,7%

Il livello minimo di IgG anti-morbillo è 9 UI/ml.

Il contenuto massimo in IgA è di 84 microgrammi/ml

Prodotto 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 e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata **incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)*** o livelli sierici di IgG < 4 g/L

*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico

Profilassi pre-/post esposizione al morbillo per adulti sensibili, bambini e adolescenti (0-18 anni) nei quali l'immunizzazione attiva è controindicata o sconsigliata.

Si devono prendere in considerazione anche le raccomandazioni ufficiali sull'uso endovenoso di immunoglobuline umane nella profilassi pre-/post esposizione del morbillo e l'immunizzazione attiva.

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

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica
- Sindrome di Guillain-Barré
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 4.2)
- Poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*, CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con IgIV deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di uno specialista nel trattamento dei disturbi del sistema immunitario.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Può rendersi necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in base alla risposta clinica. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

Gli schemi posologici di seguito vengono forniti come una guida.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

Il regime posologico deve indurre il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/l, o entro l'intervallo di riferimento normale per la popolazione di quell'età. Sono necessari da 3 a 6 mesi dall'inizio della terapia per raggiungere l'equilibrio (livelli di IgG allo stato stazionario). La dose iniziale raccomandata è compresa tra 0,4 e 0,8 g/kg da somministrare una volta seguita da almeno 0,2 g/kg da somministrare ogni 3-4 settimane.

La dose necessaria per ottenere una concentrazione minima di IgG di 6 g/l è compresa tra 0,2 e 0,8 g/kg/mese. L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario è compreso tra 3 e 4 settimane. È necessario misurare ed accertare le concentrazioni minime di IgG congiuntamente all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare la dose e puntare a dosi minime più alte.

Terapia sostitutiva nelle immunodeficienze secondarie (come definite al paragrafo 4.1)

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

È necessario misurare e accertare le concentrazioni minime di IgG congiuntamente all'incidenza di infezione. La dose deve essere aggiustata nella misura necessaria a ottenere una protezione ottimale dalle infezioni; un aumento della dose può essere richiesto nei pazienti con infezione persistente, mentre una riduzione può essere considerata quando il paziente rimane libero da infezioni.

Profilassi pre-/post esposizione al morbillo

Profilassi post-esposizione

Se un paziente suscettibile è stato esposto al morbillo, una dose di 0,4 g/kg somministrata il prima possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione dovrebbe fornire un livello sierico > 240 mUI/ml di anticorpi contro il morbillo per almeno 2 settimane. I livelli sierici devono essere controllati dopo 2 settimane e documentati. Per mantenere il livello sierico > 240 mUI/ml può essere necessaria un'ulteriore dose di 0,4 g/kg eventualmente da ripetere una volta dopo 2 settimane.

Se un paziente con PID/SID è stato esposto al morbillo e riceve regolarmente infusioni di IVIg, si dovrebbe considerare la somministrazione di una dose extra di IVIg il prima possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione. Una dose di 0,4 g/kg dovrebbe fornire un livello sierico > 240 mUI/ml di anticorpi contro il morbillo per almeno 2 settimane.

Profilassi pre-esposizione

Se un paziente con PID/SID è a rischio di futura esposizione al morbillo e riceve una dose di mantenimento di IVIg inferiore a 0,53 g/kg ogni 3-4 settimane, questa dose deve essere aumentata una volta a 0,53 g/kg. Ciò dovrebbe fornire un livello sierico > 240 mUI/ml di anticorpi contro il morbillo per almeno 22 giorni dopo l'infusione.

Immunomodulazione in:

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8-1 g/kg il giorno 1, somministrazione che può essere ripetuta una volta entro 3 giorni
- 0,4 g/kg ogni giorno per 2-5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto, in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain-Barré

0,4 g/kg/die nell'arco di 5 giorni (possibile ripetizione della somministrazione in caso di recidiva).

Malattia di Kawasaki

Somministrare 2,0 g/kg in dose singola. I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

Dosi di mantenimento:

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

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

In caso di efficacia, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e al mantenimento della risposta. È possibile che la posologia e gli intervalli debbano essere adattati secondo il decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

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

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

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

In caso di efficacia, il trattamento a lungo termine deve essere soggetto alla discrezione del medico, in base alla risposta del paziente e al mantenimento della risposta. È possibile che la posologia e gli intervalli debbano essere adattati secondo il decorso individuale della malattia.

La posologia raccomandata è riepilogata nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza delle infusioni
Terapia sostitutiva		
Sindromi da immunodeficienza primaria	Dose iniziale: 0,4 – 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 – 0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite al paragrafo 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
Profilassi del morbillo pre/post esposizione:		
Profilassi post-esposizione in pazienti suscettibili	0.4 g/kg	Appena possibile ed entro 6 giorni, eventualmente da ripetere una volta dopo 2 settimane per mantenere il livello sierico degli anticorpi del morbillo > 240 mUI/ml
Profilassi post-esposizione nei pazienti con PID/SID	0.4 g/kg	In aggiunta alla terapia di mantenimento, somministrata come dose extra entro 6 giorni dall'esposizione
Profilassi pre-esposizione nei pazienti con PID/SID	0.53 g/kg	Se un paziente riceve una dose di mantenimento inferiore a 0,53 g/kg ogni 3-4 settimane, questa dose deve essere aumentata una volta fino ad almeno 0,53 g/kg
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia immune primaria	0,8 - 1 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	il giorno 1, con eventuale ripetizione 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
Poliradicoloneuropatia 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 in dosi frazionate nell'arco di 1-2 giorni

Indicazione	Dose	Frequenza delle infusioni
Neuropatia motoria multifocale (MMN)	Dose iniziale: 2 g/kg	in dosi frazionate nell'arco di 2 - 5 giorni consecutivi
	Dose di mantenimento: 1 g/kg	ogni 2-4 settimane
	oppure 2 g/kg	oppure ogni 4-8 settimane in dosi frazionate nell'arco di 2 - 5 giorni

Popolazione pediatrica

Dal momento che la posologia per ogni indicazione viene data in base al peso corporeo e deve essere aggiustata in base al risultato clinico delle sopramenzionate condizioni, la posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti.

Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze per richiedere un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

L'immunoglobulina umana normale deve essere infusa per via endovenosa a una velocità iniziale di 0,6 - 1,2 ml/kg/ora per 0,5 ore. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, si deve ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 4,8 - 8,4 ml/kg/ora.

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 provocare anafilassi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati quando si utilizzano velocità d'infusione elevate (8,4 ml/kg/ora). Nei bambini o nei pazienti a rischio di insufficienza renale, la velocità d'infusione massima non deve superare 4,8 ml/kg/ora.

Gamunex non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione (ad es. soluzione fisiologica) e con altri medicinali. Se è necessaria la diluizione prima dell'infusione, può essere utilizzata a tale scopo una soluzione di glucosio 50 mg/ml. Tuttavia, in caso di diabete latente (nel quale può presentarsi glicosuria transitoria), di diabete o in pazienti che seguono una dieta ipoglicidica, l'uso di una soluzione di glucosio 50 mg/ml deve essere attentamente monitorato. Vedere anche l'avvertenza riguardo all'insufficienza renale acuta di seguito.

La somministrazione contemporanea di *Gamunex* ed eparina tramite un dispositivo di somministrazione a lume singolo deve essere evitata.

Tracciabilità

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

Precauzioni di impiego

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale somministrando dapprima il prodotto lentamente (0,6 - 1,2 ml/kg/ora). Per i pazienti che hanno maggiori probabilità di essere sensibili (ad es. passaggio da un'altra IVIg o precedente reazione allergica), può essere presa in considerazione una velocità di infusione iniziale di 0,1 ml/kg/ora,
- siano attentamente monitorati per rilevare eventuali sintomi durante il periodo d'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana, i pazienti che prima assumevano un altro prodotto IVIg o per i quali sia trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione devono essere monitorati durante la prima infusione e nella prima ora successiva in un contesto sanitario controllato, per rilevare potenziali reazioni avverse e per garantire che il trattamento di emergenza possa essere somministrato immediatamente in caso di problemi. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

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
- di evitare l'utilizzo concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5)

In caso di reazione avversa, si deve o ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa.

Reazione legata all'infusione

Alcune reazioni avverse possono essere correlate alla velocità d'infusione (ad es. cefalea, rossore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore dorso-lombare, nausea e ipotensione). La velocità d'infusione raccomandata nel paragrafo 4.2 deve essere seguita scrupolosamente. I pazienti devono essere strettamente monitorati e attentamente osservati per rilevare eventuali sintomi durante il tempo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente

- 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 è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione
- in pazienti con infezione attiva o infiammazione cronica di base.

Ipersensibilità

Le reazioni d'ipersensibilità sono rare.

Anafilassi può svilupparsi in pazienti

- con IgA irrilevabili che hanno anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato precedenti trattamenti con immunoglobulina umana normale

In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per questo evento.

Tromboembolia

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici, quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (tra cui l'ictus), embolia polmonare e trombosi venose profonde, che si presume siano correlati a un relativo aumento della viscosità ematica per l'elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Bisogna prestare particolare attenzione nel prescrivere e infondere IVIg in pazienti obesi e in pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con trombofilia acquisita o congenita, pazienti con prolungati periodi d'immobilità, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con patologie che provocano un aumento della viscosità ematica).

In pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità d'infusione e alla dose minime possibili.

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 fattori di rischio, quali condizioni preesistenti di insufficienza renale, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, farmaci nefrotossici concomitanti o età superiore a 65 anni.

I parametri renali devono essere valutati prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti ritenuti potenzialmente a maggior rischio di sviluppare insufficienza renale acuta, e nuovamente a opportuni intervalli. In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità d'infusione e alla dose minime possibili. In caso d'insufficienza renale, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con IVIg.

Sebbene le segnalazioni di alterata funzionalità renale e insufficienza renale acuta siano state associate all'uso di molti prodotti a base di 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, può essere considerata l'opportunità di utilizzare prodotti IVIg che non contengano questi eccipienti. *Gamunex* non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Sindrome da meningite asettica (*Aseptic Meningitis Syndrome, AMS*)

AMS è stata segnalata in associazione con il trattamento con IVIg.

La sindrome di solito inizia entro alcune ore fino a 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebrospinale (CSF) sono spesso positivi con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, prevalentemente della serie granulocitaria e livelli elevati di proteine, fino a diverse centinaia di mg/dl. L'AMS può verificarsi più frequentemente in associazione al trattamento con IVIg ad alte dosi (2 g/kg).

I pazienti che manifestano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a un esame neurologico approfondito, comprendente studi dell'LCS, per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato a remissione di AMS entro diversi giorni senza postumi.

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere anticorpi anti-gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre *in vivo* il rivestimento dei globuli rossi (RBC) con immunoglobulina, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, emolisi. L'anemia emolitica si può sviluppare in seguito a terapia di IVIg a causa dell'aumentato sequestro di RBC. I soggetti che

ricevono IVIg devono essere monitorati per rilevare segni clinici e sintomi di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

I seguenti fattori di rischio sono associati allo sviluppo di emolisi: dosi elevate, in un'unica somministrazione o frazionate nell'arco di diversi giorni; gruppo sanguigno non 0; stato infiammatorio di base. Si raccomanda una maggiore vigilanza nei pazienti con gruppo sanguigno non 0 che ricevono dosi elevate per indicazioni diverse da PID. Emolisi è stata riferita raramente nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva per PID.

Si sono verificati casi isolati di alterata funzionalità renale/insufficienza renale correlata a emolisi con esito fatale.

Neutropenia/Leucopenia

Una riduzione transitoria della conta dei neutrofili e/o episodi di neutropenia, talvolta gravi, sono stati segnalati dopo il trattamento con IVIg. Ciò si verifica in genere entro alcune ore o giorni dopo la somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7-14 giorni.

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Nei pazienti trattati con IVIg, vi sono state alcune segnalazioni di edema polmonare acuto non cardiogeno [danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)]. TRALI è caratterizzato da ipossia severa, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi di TRALI si sviluppano in genere durante la trasfusione o entro le 6 ore successive, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i pazienti trattati con IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere interrotta immediatamente in caso di reazioni avverse polmonari. TRALI è una condizione clinica potenzialmente letale, che richiede una gestione immediata in unità di terapia intensiva.

Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, il transitorio incremento dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue di un paziente può condurre a risultati falsi positivi nei test sierologici. La trasmissione passiva di anticorpi rivolti verso gli antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, ad esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione di infezioni derivanti dall'uso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marker di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti ottenuti da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere completamente esclusa. Ciò vale anche per virus e altri patogeni non noti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus con involucro, quali virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV). Tali misure possono essere di valore limitato nei confronti di virus senza involucro, quali HAV e 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 contenuto anticorpale dia un importante contributo alla sicurezza virale.

Si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che si somministra *Gamunex* a un paziente, al fine di poter correlare il paziente al lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Sebbene siano disponibili dati limitati, si prevede che le stesse avvertenze e precauzioni e gli stessi fattori di rischio valgano per la popolazione pediatrica. Nelle segnalazioni post-marketing, si osserva che le indicazioni ad alto dosaggio di IVIg nei bambini, in particolare la malattia di Kawasaki, sono associate a un maggiore tasso di segnalazione di reazioni emolitiche rispetto ad altre indicazioni IVIg nei bambini.

In caso di sospetta emolisi, i medici devono considerare vivamente il monitoraggio dei livelli di emoglobina 24 - 48 ore dopo il completamento dell'IVIg. Se si richiede un ritrattamento, si raccomanda vivamente di monitorare i livelli di emoglobina una settimana dopo la successiva somministrazione di IVIg qualora si sospetti emolisi. I familiari devono essere avvisati di ripresentarsi se il proprio figlio sviluppa sintomi di emolisi, quali: pallore, letargia, urine scure, dispnea o palpitazioni.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per singola dose (fino ad un massimo di 2 g/kg), è quindi essenzialmente 'priva di sodio'.

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 o varicella. Dopo la somministrazione di questo prodotto medicinale, deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, tale compromissione può persistere fino a 1 anno. Pertanto, è necessario controllare lo stato degli anticorpi nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo.

Diuretici dell'ansa

Evitare la somministrazione concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Sebbene non siano stati effettuati studi d'interazione specifici nella popolazione pediatrica, non si prevedono differenze tra gli adulti e i bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale non è stata stabilita per l'uso umano in gravidanza in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza. È stato dimostrato che le IVIg attraversano la placenta, in misura crescente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono prevedibili effetti dannosi sul decorso della gravidanza o sul feto e sul neonato.

Allattamento

La sicurezza di questo medicinale per l'uso nelle madri che allattano al seno non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato solo con cautela alle madri che allattano. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno. Non si prevedono effetti negativi in neonati/lattanti allattati con latte materno.

Fertilità

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

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

Gamunex 10% influisce in modo nullo o scarso sulla capacità di guidare e di usare macchinari.. Tuttavia, i pazienti che hanno reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che tali reazioni si risolvano, prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

- brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, pressione arteriosa bassa e moderato dolore dorso-lombare
- reazioni emolitiche reversibili, specialmente nei pazienti con gruppi sanguigni A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede trasfusione
- (raramente) brusca riduzione della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità a una precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee temporanee (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche, quali infarto miocardico, ictus, embolia polmonare, trombosi venose profonde
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di creatinina sierica aumentata e/o insorgenza di insufficienza renale acuta
- casi di danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sotto riportata segue la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello di termine preferito).

Le frequenze sono state valutate in base alla convenzione seguente: 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).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Fonte del database della sicurezza: studi clinici in un totale di 703 pazienti esposti a *Gamunex* (con un totale di 4378 infusioni)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Faringite	Non comune	Non comune
	Sinusite, uretrite, infezione virale delle vie respiratorie superiori	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia emolitica, linfocitosi	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune	Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Comune
	Capogiro	Non comune	Non comune
	Afonia	Non comune	Raro
Patologie dell'occhio	Fotofobia	Non comune	Raro
Patologie vascolari	Iperensione	Comune	Non comune
	Crisi ipertensiva, ipotensione, rossore, iperemia	Non comune	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Respiro sibilante, tosse, congestione nasale	Non comune	Non comune
	Dispnea	Non comune	Raro
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Comune	Non comune
	Dolore addominale, diarrea, dispepsia	Non comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito, orticaria	Comune	Non comune
	Esfoliazione cutanea, dermatite, dermatite da contatto, eritema palmare	Non comune	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore dorsale	Comune	Non comune
	Mialgia	Non comune	Non comune
	Dolore muscoloscheletrico, rigidità muscoloscheletrica, dolore al collo	Non comune	Raro
Patologie renali e urinarie	Emoglobinuria	Non comune	Raro
	Piressia	Comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil-influenzale, brividi, stanchezza	Comune	Non comune
	Astenia	Non comune	Non comune
	Dolore toracico, reazione in sede di iniezione, malessere	Non comune	Raro
Esami diagnostici	Pressione arteriosa aumentata, conta dei leucociti diminuita, emoglobina diminuita, emoglobina libera presente, velocità di sedimentazione degli eritrociti aumentata	Non comune	Raro
	Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Non comune

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse previste nei bambini sono attese essere uguali a quelli 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi bambini nella prima infanzia, pazienti anziani o pazienti con compromissione 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 endovenosa. Codice ATC: J06BA02

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. È in genere preparata dal plasma combinato ottenuto 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 possono riportare a valori normali i livelli di immunoglobulina G abnormemente bassi. Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è del tutto chiaro.

Gamunex è aggiustato a un pH debolmente acido. Data la sua bassa capacità tampone, *Gamunex* viene rapidamente neutralizzato dal sangue durante l'infusione. Anche dopo la somministrazione di dosi elevate di *Gamunex*, non sono state registrate variazioni nel pH del sangue. L'osmolalità è 258 mOsmol/kg di soluzione e si avvicina quindi all'intervallo normale (285-295 mOsmol/kg).

Studi clinici condotti con *Gamunex* in pazienti con poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP):

La sperimentazione di efficacia IVIg-C CIDP (studio ICE), uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di *Gamunex* nel trattamento della CIDP. In totale, 117 pazienti con CIDP sono stati randomizzati al trattamento con *Gamunex* o placebo ogni tre settimane. La dose di carico era 2 g/kg di peso corporeo, mentre quella di mantenimento era 1 g/kg di peso corporeo.

I tassi di responder (determinati sulla base del miglioramento del punteggio nella scala di disabilità INCAT e del mantenimento di un miglioramento ≥ 1 nell'arco del periodo di efficacia di 24 settimane) sono stati significativamente più elevati nel gruppo *Gamunex* (54%), rispetto al gruppo placebo (21%, $p = 0,0002$). La forza muscolare, misurata sulla base del punteggio MRC e della forza di presa, nonché la sensibilità misurata sulla base del punteggio ISS, sono migliorate in misura significativamente maggiore nel gruppo *Gamunex* rispetto al placebo.

Alla luce del numero limitato di pazienti di età ≥ 65 anni inclusi nello studio, non è stato possibile determinare un preciso effetto del trattamento rispetto al punteggio INCAT; per la forza di presa, un effetto del trattamento statisticamente significativo è stato dimostrato a favore di *Gamunex*.

Dei responder, meno di metà ha presentato una risposta dopo la dose di carico (entro la settimana 3), ma nella maggior parte dei casi la risposta si è avuta dopo la seconda dose (entro la settimana 6). I non-responder sono stati trasferiti al trattamento alternativo, anche in questo caso per un massimo di 24 settimane di terapia.

Tutti i responder sono stati nuovamente randomizzati a una fase di estensione per un ulteriore periodo di 6 mesi di terapia di mantenimento, con *Gamunex* o placebo. Tra i precedenti responder a *Gamunex*, il tasso effettivo di recidiva è stato significativamente più elevato nei pazienti randomizzati al placebo (42%), rispetto a quelli randomizzati a *Gamunex* (13%, $p = 0,012$).

Lo studio ICE ha dimostrato l'efficacia a breve e a lungo termine di *Gamunex* nel trattamento della CIDP. I risultati sono riassunti nella tabella seguente.

Endpoint primario e altri risultati dello studio ICE

	<i>Gamunex</i>	Placebo	
Tasso di responder durante il periodo di efficacia (endpoint primario)	54%	21% ^{0,0002}	
Probabilità di recidiva nel periodo di estensione	13%	45% ^{0,013}	
Forza di presa (kPA) ¹ (variazione rispetto al basale)			
Mano dominante	13,2	1,5 ^{0,0008}	
Mano non dominante	13,3	4,3 ^{0,005}	
Forza muscolare (punteggio totale MRC ³) ¹ (variazione rispetto al basale)	3,3	0,2 ^{0,001}	
Sensibilità (punteggio ISS ⁴) ² (variazione rispetto al basale)	-1,2	0,2 ^{0,021}	

¹ Miglioramento indicato dal numero positivo

² Miglioramento indicato dal numero negativo

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT Sensory Sum Score

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Si distribuisce in modo relativamente rapido tra il plasma e il liquido extravascolare, raggiungendo un equilibrio fra i compartimenti intra- ed extravascolari dopo circa 3–5 giorni.

Eliminazione

L'immunoglobulina umana normale ha un'emivita di circa 35 giorni, come determinata in pazienti con sindrome da deficit anticorpale primario ed è quindi superiore a quella di 21 giorni descritta in letteratura nei soggetti sani. Questa emivita può variare da paziente a paziente, soprattutto nell'immunodeficienza primaria.

Le IgG e i complessi di IgG sono metabolizzati nelle cellule fagocitiche mononucleari del sistema reticoloendoteliale.

Popolazione pediatrica

Non si prevedono differenti proprietà farmacocinetiche nella popolazione pediatrica.

Profilassi pre-/post esposizione al morbillo

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti suscettibili per quanto riguarda la profilassi pre-/post esposizione al morbillo.

Gamunex 10% soddisfa la soglia minima di specificità della potenza anticorpale del morbillo di 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Standard. Il dosaggio si basa su calcoli farmacocinetici che prendono in considerazione il peso corporeo, il volume ematico e l'emivita delle immunoglobuline. Questi calcoli prevedono un:

- Titolo sierico a 13,5 giorni = 270 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg) Ciò fornisce un margine di sicurezza più del doppio di quello del titolo protettivo dell'OMS di 120 mUI/ml
- Titolo sierico a 22 giorni (t1/2) = 180 mUI/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Titolo sierico a 22 giorni (t1/2) = 238,5 mUI/ml (dose: 0,53 g/kg – profilassi pre-esposizione).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono normali componenti dell'organismo umano. Poiché la somministrazione di immunoglobuline in studi condotti negli animali può portare alla formazione di anticorpi, i dati preclinici di sicurezza sono limitati. Negli studi acuti e subacuti che sono stati effettuati negli animali, *Gamunex* non ha evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a +2°C - +8°C (in frigorifero). Non congelare. Conservare nell'imballaggio esterno. Il medicinale può essere conservato nell'imballaggio esterno per un singolo periodo massimo di 6 mesi a temperatura ambiente (non superiore a 25°C). In tale caso, il periodo di validità del medicinale scade al termine dei 6 mesi. La nuova data di scadenza deve essere annotata sull'imballaggio esterno. La nuova data di scadenza non deve essere successiva alla data di scadenza stampata. Successivamente il medicinale deve essere utilizzato o eliminato. Non è possibile una successiva refrigerazione o congelamento.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione per infusione endovenosa in flaconcini di vetro di tipo I o II con tappi clorobutilici.

Dimensioni della confezione:

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

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

Un flaconcino da 100 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 200 ml contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale

Un flaconcino da 400 ml contiene: 40 g di immunoglobulina umana normale

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo pallido. Le soluzioni torbide o con sedimenti non devono essere usate.

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

Una volta aperto il contenitore, il contenuto deve essere infuso immediatamente.

Non è permessa la successiva conservazione, nemmeno in frigorifero, a causa della possibile colonizzazione microbica.

Se è necessaria la diluizione prima dell'infusione, può essere utilizzata a tale scopo una soluzione di glucosio 50 mg/ml. Non diluire con soluzioni saline.

La somministrazione contemporanea di *Gamunex* ed eparina tramite un dispositivo di somministrazione a lume singolo deve essere evitata.

Le linee infusionali possono essere lavate con soluzione di glucosio 50 mg/ml o soluzione di sodio cloruro (9 mg/ml), ma non con eparina.

Il lock dell'eparina attraverso il quale è stato somministrato *Gamunex* deve essere lavato con soluzione di glucosio 50 mg/ml o soluzione di sodio cloruro (9 mg/ml), ma non con eparina.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Germania
Tel.: +49 69-660 593 100

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n°: 045410014 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 10 ml

AIC n°: 045410026 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 50 ml

AIC n°: 045410038 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 50 ml confezione ospedaliera

AIC n°: 045410040 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 100 ml

AIC n°: 045410053 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 100 ml confezione ospedaliera

AIC n°: 045410065 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 200 ml

AIC n°: 045410077 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 200 ml confezione ospedaliera

AIC n°: 045410089 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 400 ml

AIC n°: 045410091 – “100 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 400 ml confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14.03.2019

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Istruzioni per l'uso dei flaconcini (solo flaconcini da 50 ml, 100 ml, 200 ml e 400 ml)

I flaconcini sono dotati di un'etichetta-gancio (Fig. 1) Dopo avere inserito il set per l'infusione (Fig. 2), capovolgere il flaconcino e ripiegare la parte ad anello dell'etichetta (Fig. 3). **Premere saldamente con le dita** per creare una **piega** su ogni lato dove la parte ad anello si congiunge al resto dell'etichetta (Fig. 4). Appendere il flaconcino all'asta portaflebo tramite l'anello risultante (Fig. 5).



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig.

Agenzia Italiana del Farmaco