

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Privigen 100 mg/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un mL contiene:

immunoglobulina umana normale 100 mg
(purezza: almeno 98% IgG)

Ogni flaconcino da 25 mL di soluzione contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale

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

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

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

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

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

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

Il contenuto massimo in IgA è 25 microgrammi/mL.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetto noto:

Privigen contiene approssimativamente 250 mmol/L (range: da 210 a 290) di L-prolina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida o lievemente opalescente, da incolore a colore giallo chiaro.

Privigen è isotonic, con un'osmolalità approssimativa di 320 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti che soffrono di infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e con insufficienza anticorpale specifica accertata (PSAF)* o livelli sierici di IgG <4 g/L

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

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

Si deve inoltre tenere conto delle raccomandazioni ufficiali relative all'uso di immunoglobuline umane per via endovenosa nella profilassi pre-/post-esposizione al morbillo e nell'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.
- Morbo di Kawasaki (in associazione con acido acetilsalicilico; vedere paragrafo 4.2).
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIDP.
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con IVIg deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi del sistema immunitario.

Posologia

La dose e il regime 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 correzioni in pazienti sottopeso o in sovrappeso.

I regimi posologici riportati di seguito sono indicativi.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria (PID)

Il regime posologico deve indurre il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/L o all'interno del normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. 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 di peso corporeo (p.c.) da somministrare una volta, seguita da almeno 0,2 g/kg p.c. da somministrare ogni 3-4 settimane.

La dose necessaria per ottenere una concentrazione minima di 6 g/L di IgG è compresa tra 0,2-0,8 g/kg p.c./mese. L'intervallo tra le dosi dopo il raggiungimento dello stato stazionario è compreso tra 3-4 settimane.

Le concentrazioni minime di IgG devono essere misurate e valutate congiuntamente all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, può essere necessario aumentare il dosaggio per ottenere livelli minimi più elevati.

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

Il regime posologico deve determinare il raggiungimento di una concentrazione minima di IgG (misurata prima della successiva infusione) di almeno 6 g/L o all'interno del normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. La dose raccomandata è 0,2 - 0,4 g/kg p.c. ogni 3-4 settimane.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati unitamente all'incidenza di infezioni. Se necessario il dosaggio deve essere modificato per ottenere una protezione ottimale contro le infezioni, può essere necessario un aumento del dosaggio in pazienti con infezione persistente; una

riduzione del dosaggio può essere presa in considerazione quando il paziente rimane libero da infezione.

Profilassi pre-/post-esposizione al morbillo

Profilassi post-esposizione

Se un paziente suscettibile alla malattia è stato esposto al morbillo, una dose di 0,4 g/kg somministrata il prima possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione dovrebbe garantire un livello sierico di anticorpi anti-morbillo >240 mIU/mL per almeno 2 settimane. I livelli sierici devono essere controllati dopo 2 settimane e documentati. Potrebbe essere necessaria un'ulteriore dose di 0,4 g/kg, da ripetere possibilmente una volta dopo 2 settimane, per mantenere il livello sierico >240 mIU/mL.

Se un paziente affetto da PID/SID è stato esposto al morbillo e riceve regolarmente infusioni di IVIg, si dovrebbe valutare la possibilità di somministrare una dose aggiuntiva di IVIg il prima possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione. Una dose di 0,4 g/kg dovrebbe garantire un livello sierico di anticorpi contro il morbillo >240 mIU/mL per almeno 2 settimane.

Profilassi pre-esposizione

Se un paziente affetto da PID/SID è a rischio di una futura esposizione al morbillo e riceve una dose di mantenimento di IVIg inferiore a 0,53 g/kg ogni 3-4 settimane, tale dose deve essere aumentata una volta a 0,53 g/kg. Ciò dovrebbe garantire un livello sierico di anticorpi anti-morbillo >240 mIU/mL per almeno 22 giorni dopo l'infusione.

Immunomodulazione in caso di:

Trombocitopenia immune primaria (ITP)

Sono disponibili due opzioni terapeutiche alternative:

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

In caso di recidiva, il trattamento può essere ripetuto.

Sindrome di Guillain-Barré

0,4 g/kg p.c./die per 5 giorni (possibile ripetere la somministrazione in caso di ricaduta).

Morbo di Kawasaki

2,0 g/kg p.c. devono essere somministrati in dose singola.

I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

Poliradiculneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)*

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

Dosi di mantenimento: 1 g/kg p.c. suddivise in 1-2 giorni consecutivi ogni 3 settimane.

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

Se il trattamento è efficace, il trattamento a lungo termine deve essere sottoposto alla discrezionalità del medico in base alla risposta del paziente e al mantenimento della risposta. Il dosaggio e gli intervalli di somministrazione possono richiedere un adattamento in base al decorso individuale della malattia.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

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

Dose di mantenimento: 1 g/kg ogni 2-4 settimane o 2 g/kg ogni 4-8 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, un trattamento a lungo termine deve essere sottoposto alla discrezionalità del medico, in base alla risposta del paziente e al mantenimento della risposta. La dose e gli intervalli possono richiedere un adattamento in base al decorso individuale della malattia.

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella tabella seguente:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
<u>Terapia sostitutiva</u>		
Sindromi da immunodeficienza primaria (PID)	Dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 - 0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite nel paragrafo 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
<u>Profilassi pre-/post-esposizione al morbillo:</u>		
Profilassi post-esposizione in pazienti suscettibili	0,4 g/kg	Il prima possibile ed entro 6 giorni; se possibile ripetere il trattamento una volta dopo 2 settimane per mantenere il livello sierico di anticorpi contro il morbillo >240 mIU/mL
Profilassi post-esposizione in pazienti PID/SID	0,4 g/kg	In aggiunta alla terapia di mantenimento, somministrata come dose supplementare entro 6 giorni dall'esposizione
Profilassi pre-esposizione in pazienti PID/SID	0,53 g/kg	Se un paziente riceve una dose di mantenimento inferiore a 0,53 g/kg ogni 3-4 settimane, tale dose deve essere aumentata una volta fino ad almeno 0,53 g/kg
<u>Immunomodulazione</u>		
Trombocitopenia immune primaria (ITP)	0,8 - 1 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	il giorno 1, eventualmente da ripetersi una volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Morbo di Kawasaki	2 g/kg	in dose singola in associazione con acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)*	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni ogni 3 settimane in dosi divise nell'arco di 1-2 giorni
	Dose iniziale: 2 g/kg	in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni consecutivi

Neuropatia Motoria Multifocale (MMN)	Dose di mantenimento:	ogni 2-4 settimane
	1 g/kg	
	oppure	oppure
	2 g/kg	ogni 4-8 settimane in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni consecutivi

*La dose è basata sulla dose utilizzata negli studi clinici condotti con Privigen. Una durata del trattamento superiore alle 25 settimane deve essere rimessa alla discrezione del medico, sulla base della risposta del paziente e sul mantenimento della risposta a lungo termine. La dose e gli intervalli di dosaggio dovranno eventualmente essere adattati individualmente in base al decorso della malattia.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa dalla posologia negli adulti in quanto, per ogni indicazione, è basata sul peso corporeo e deve essere modificata a seconda dell'esito clinico delle condizioni sopra citate.

Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze per richiedere una correzione di dose.

Compromissione renale

Nessuna correzione di dose a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Nessuna correzione di dose a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Privigen deve essere infuso per via endovenosa, a una velocità di infusione iniziale di 0,3 mL/kg/h per circa 30 minuti. Se ben tollerata (vedere paragrafo 4.4), la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente a 4,8 mL/kg/h.

Nei pazienti con PID che hanno tollerato bene l'infusione alla velocità di 4,8 mL/kg/h, la velocità può essere ulteriormente aumentata gradualmente fino a un massimo di 7,2 mL/kg/h.

Se si desidera una diluizione prima dell'infusione, Privigen può essere diluito con una soluzione di glucosio al 5% fino a una concentrazione finale di 50 mg/mL (5%). Per le istruzioni, vedere paragrafo 6.6.

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.

Pazienti con iperprolinemia di tipo I o II.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

Determinate reazioni avverse severe possono essere correlate con la velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata, riportata nel paragrafo 4.2, deve essere rispettata scrupolosamente. I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e attenta osservazione per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza:

- in caso di alta velocità di infusione,
- in pazienti affetti da ipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o senza deficit di IgA,
- nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, raramente, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato, o dopo un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione.

Le potenziali complicanze possono spesso essere evitate se ci si assicura che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale, con un'infusione inizialmente lenta del prodotto (0,3 mL/kg/h);
- siano sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto contenente IVIg o i pazienti per i quali sia trascorso un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione devono essere sottoposti a monitoraggio durante la prima infusione e nell'ora successiva alla prima infusione, al fine di rilevare eventuali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In presenza di reazioni avverse occorre ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dall'entità della reazione avversa.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

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

Per i pazienti affetti da diabete mellito che necessitano di una diluizione di Privigen a concentrazioni inferiori, si tenga in considerazione la presenza di glucosio nel diluente consigliato.

Ipersensibilità

Le vere reazioni di ipersensibilità sono rare e possono manifestarsi nei pazienti con anticorpi anti-IgA.

Le IVIg non sono indicate nei pazienti con deficit selettivo di IgA se il deficit di IgA costituisce l'unica anomalia di rilievo.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può indurre un calo della pressione arteriosa con reazione anafilattoide, anche nei pazienti che in precedenza hanno tollerato un trattamento con immunoglobulina umana normale.

In caso di shock, procedere al trattamento medico standard per lo shock.

Anemia emolitica

I prodotti contenenti IVIg possono contenere anticorpi al gruppo sanguigno che possono agire come emolisine e indurre un rivestimento in vivo dei globuli rossi con immunoglobulina, causando una reazione antiglobulina diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, l'emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi a seguito della terapia con IVIg a causa dell'aumentato sequestro dei globuli rossi. Il processo di produzione di Privigen comprende una fase di cromatografia per immunoaffinità (IAC) che riduce in modo specifico gli anticorpi anti-gruppo sanguigno A e B (isoagglutinine A e B). I dati

clinici ottenuti con Privigen prodotto con la fase di IAC mostrano una riduzione statisticamente significativa dell'anemia emolitica (vedere paragrafo 4.8, paragrafo 5).

Sono stati osservati casi isolati di disfunzione renale/insufficienza renale correlata all'emolisi o di coagulazione intravascolare disseminata e decesso.

I seguenti fattori di rischio sono associati allo sviluppo di emolisi: dosi elevate, sia in somministrazione singola, sia suddivise in diversi giorni; gruppo sanguigno diverso da 0; stato infiammatorio preesistente. Poiché tale evento è stato segnalato comunemente nei pazienti di gruppo sanguigno diverso da 0 che ricevono dosi elevate per indicazioni diverse da PID, si raccomanda una maggiore vigilanza. L'emolisi è stata segnalata raramente nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva per PID.

I pazienti che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio per la rilevazione di segni clinici e sintomi di emolisi. Se durante o dopo un'infusione di IVIg si manifestano segni e/o sintomi di emolisi, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.8).

Sindrome della meningite asettica (aseptic meningitis syndrome, AMS)

La sindrome della meningite asettica è stata segnalata in associazione al trattamento con IVIg (vedere paragrafo 4.8). La sindrome inizia, generalmente, entro un periodo compreso tra diverse ore e 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. I sintomi possono includere cefalea severa, rigidità nucale, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito. Le analisi del liquido cerebrospinale sono spesso positive, con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, prevalentemente della serie granulocitica, e livelli proteici elevati fino a diverse centinaia di mg/dL.

L'AMS può verificarsi più frequentemente in associazione al trattamento con IVIg a dosi elevate (2 g/kg p.c.) e/o all'infusione rapida (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I pazienti che manifestano questi segni e sintomi devono sottoporsi a un esame neurologico approfondito, comprendente esami sul liquido cerebrospinale, per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha consentito la remissione dell'AMS entro diversi giorni, in assenza di sequele.

I pazienti con una recidiva di AMS in associazione al trattamento con IVIg devono essere monitorati per la comparsa o il peggioramento dei sintomi che potenzialmente potrebbero progredire verso l'edema al cervello (edema cerebrale). L'edema al cervello (edema cerebrale) comporta il rischio di conseguenze letali.

Tromboembolia

Esistono evidenze cliniche di una correlazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici, quali infarto miocardico, accidente vascolare cerebrale (ictus cerebrale incluso), embolia polmonare e trombosi venosa profonda, presumibilmente legati a un aumento relativo della viscosità del sangue dovuto all'elevato afflusso di immunoglobuline nei pazienti a rischio. Si raccomanda cautela nella prescrizione e infusione di IVIg nei pazienti obesi e nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per gli eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e patologie vascolari o episodi trombotici all'anamnesi, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti costretti a periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con patologie che aumentano la viscosità del sangue).

Nei pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati con la velocità di infusione e la dose più basse possibili in base alla valutazione clinica.

Insufficienza renale acuta

Sono stati osservati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con IVIg. Nella maggior parte dei casi sono stati individuati fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, uso concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore a 65 anni.

I parametri renali devono essere valutati prima di infondere le IVIg, in particolare in pazienti che si ritiene abbiano un elevato fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale acuta, e di nuovo ad intervalli appropriati.

In caso di compromissione della funzionalità renale si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con IVIg. Benché tali casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di numerosi prodotti a base di IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti come saccarosio, glucosio e maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano una percentuale preponderante del numero totale. Nei pazienti a rischio deve essere considerato l'uso di prodotti IVIg non contenenti saccarosio. Privigen non contiene saccarosio, maltosio o glucosio. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati con la velocità di infusione e la dose più basse possibili in base alla valutazione clinica.

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

In pazienti che ricevono IVIg, sono stati segnalati alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno [Danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI)]. Il TRALI è caratterizzato da ipossia severa, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione. I sintomi del TRALI tipicamente si manifestano durante o entro 6 ore dopo la trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i pazienti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere immediatamente interrotta in caso di reazioni avverse polmonari. Il TRALI è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita che va gestita all'interno dell'unità di terapia intensiva.

Interferenza con le analisi sierologiche

Dopo la somministrazione di immunoglobuline, l'aumento transitorio di anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può essere causa di risultati falsamente positivi nelle analisi sierologiche.

Il trasferimento passivo di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad es. A, B, D, può interferire con alcune analisi sierologiche sugli anticorpi eritrocitari, ad esempio sul test dell'antiglobulina diretto (*direct antiglobulin test* DAT, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Privigen è prodotto da plasma umano. Le misure standard per la prevenzione delle infezioni causate dall'uso di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano comprendono la selezione accurata dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma riguardo ai marcatori di infezione specifici e l'inclusione di passaggi efficaci di inattivazione o rimozione dei virus nelle fasi di produzione. Ciò nonostante, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio della trasmissione di agenti infettivi non può essere escluso completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e contro i virus senza involucro come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Esistono esperienze cliniche confortanti riguardo alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline; si presume anche che il contenuto in anticorpi apporti un contributo di rilievo alla sicurezza nei confronti dei virus.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 2,3 mg di sodio per 100 mL, questo equivale allo 0,12% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

Pur essendo disponibili solo dati limitati, si presume che le stesse avvertenze e precauzioni e gli stessi fattori di rischio siano validi per la popolazione pediatrica. Dai dati rilevati dopo la commercializzazione del medicinale risulta che le indicazioni per una somministrazione di IVIg a dosi elevate nei bambini, in particolare la malattia di Kawasaki, sono associate a un aumento delle segnalazioni di reazioni emolitiche in confronto ad altre indicazioni per le IVIg nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre, per un periodo compreso tra un minimo di 6 settimane e un massimo di 3 mesi, l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale si dovrebbe attendere 3 mesi prima di somministrare un vaccino contenente virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a 1 anno. Pertanto, nei pazienti vaccinati contro il morbillo si raccomanda di controllare il titolo anticorpale.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Pur essendo disponibili solo dati limitati, si prevede che le stesse interazioni possano verificarsi nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di questo medicinale durante la gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati; pertanto, si raccomanda prudenza in caso di somministrazione durante la gravidanza o l'allattamento. I prodotti a base di IVIg attraversano la placenta, in quantità progressivamente maggiori durante il terzo trimestre. Le esperienze cliniche con le immunoglobuline suggeriscono che non sono attesi effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato. Studi sperimentali condotti su animali con l'eccipiente L-prolina non hanno evidenziato tossicità diretta o indiretta riguardante la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire a proteggere il neonato dai patogeni che si servono delle mucose come via d'ingresso.

Fertilità

L'esperienza clinica sulle immunoglobuline indica che non sono attesi effetti nocivi sulla fertilità.

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

Privigen altera lievemente la capacità di guidare e di usare macchinari, es. capogiri (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che queste si siano risolte prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Possono verificarsi, occasionalmente, reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione arteriosa e moderata lombalgia, in associazione alla somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane.

Raramente, le immunoglobuline umane normali possono indurre una riduzione improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha manifestato reazioni di ipersensibilità in occasione di somministrazioni precedenti.

Dopo la somministrazione di immunoglobulina umana normale sono stati osservati casi di meningite asettica reversibile e casi rari di reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota).

Reazioni emolitiche reversibili sono state osservate nei pazienti, soprattutto in quelli con gruppi sanguigni A, B, e AB durante un trattamento immunomodulatorio. Raramente può svilupparsi un'anemia emolitica richiedente trasfusione dopo un'alta dose di trattamento con IVIg (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati osservati aumenti dei livelli di creatinina nel siero e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI) e reazioni tromboemboliche, quali infarto miocardico, ictus cerebrale, embolia polmonare e trombosi venosa profonda.

Tabella delle reazioni avverse

Sono stati condotti sette studi clinici con Privigen, che hanno incluso pazienti affetti da PID, ITP e CIDP. Nello studio cardine PID sono stati arruolati e trattati con Privigen 80 pazienti. Di questi, 72 hanno completato i 12 mesi di trattamento. Nello studio PID di estensione sono stati arruolati e trattati con Privigen 55 pazienti. Un altro studio clinico ha incluso 11 pazienti PID in Giappone. Due studi ITP sono stati condotti con 57 pazienti ciascuno. Due studi CIDP sono stati condotti con 28 e 207 pazienti rispettivamente.

La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco (adverse reactions, ADRs) osservate nei sette studi clinici è stata di entità da lieve a moderata.

La seguente tabella mostra una panoramica delle ADRs osservate nei sette studi clinici classificate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC), livello di termine preferito (PT, Preferred Term) e frequenza.

La frequenza è stata valutata secondo le convenzioni seguenti: 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 ($< 1/10\,000$). Per le ADRs post-marketing spontanee, la frequenza di segnalazione è classificata come non nota.

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di frequenza decrescente.

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA (SOC)	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Meningite asettica	Non comune	Rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, emolisi (tra cui anemia emolitica) ^β , leucopenia	Comune	Non comune
	Anisocitosi (tra cui microcitosi)	Non comune	Non comune
	Trombocitosi		Rara
	Diminuzione della conta dei neutrofili	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	Non comune
	Shock anafilattico	Non nota	Non nota

Patologie del sistema nervoso	Cefalea (tra cui cefalea sinusale, emicrania, sensazione di fastidio al capo, cefalea tensiva)	Molto comune	Molto comune
	Capogiro (tra cui vertigine)	Comune	Non comune
	Sonnolenza	Non comune	Non comune
	Tremore		Rara
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia	Non comune	Rara
Patologie vascolari	Iperensione, vampate (tra cui vampate di calore, iperemia)	Comune	Non comune
	Ipotensione		Rara
	Eventi tromboembolici, vasculite (tra cui patologia vascolare periferica)	Non comune	Rara
	Danno polmonare acuto associato alla trasfusione	Non nota	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (tra cui dolore toracico, fastidio al torace, respirazione dolorosa)	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
	Nausea, vomito, diarrea	Comune	Comune
	Dolore addominale		Non comune
Patologie epatobiliari	Iperbilirubinemia	Comune	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Patologie della cute (tra cui eruzione cutanea, prurito, orticaria, eruzione cutanea maculopapulare, eritema, esfoliazione cutanea)	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (tra cui spasmi muscolari, rigidità muscoloscheletrica, dolore muscoloscheletrico)	Comune	Non comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria, aumento della creatinemia	Non comune	Rara
	Insufficienza renale acuta	Non nota	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore (tra cui mal di schiena, dolore estremità agli arti, artralgia, dolore al collo, dolore facciale), piressia (tra cui brividi), malattia simil-influenzale (tra cui nasofaringite, faringo-laringodinia, vescicole orofaringee, senso di costrizione alla gola)	Molto comune	Comune
	Stanchezza	Comune	Comune
	Astenia (tra cui debolezza muscolare)		Non comune
	Dolore al sito di iniezione (incluso fastidio al sito d'infusione)	Non comune	Rara
Esami diagnostici	Diminuzione dell'emoglobina (tra cui diminuzione del numero di globuli rossi, ematocrito ridotto), Test di Coombs (diretto) positivo, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi,	Comune	Non comune

	aumento della lattato deidrogenasi ematica.		
--	---	--	--

^B La frequenza è calcolata in base a studi completati prima dell'implementazione della fase di riduzione delle isoagglutinine mediante cromatografia per immunoaffinità (IAC) nel processo di produzione di Privigen. In uno studio post autorizzativo sulla sicurezza (PASS): "Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US", che ha valutato i dati di 7.759 pazienti che hanno ricevuto Privigen identificando 4 casi di anemia emolitica dopo la IAC rispetto a 9 439 pazienti che hanno ricevuto Privigen identificando 47 casi di anemia emolitica prima della IAC (basale), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'89% del tasso complessivo di probabile anemia emolitica sulla base di un rapporto del tasso di incidenza di 0,11 corretto per ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazione per l'uso di Privigen (valore p unilaterale <0,01). I casi probabili di anemia emolitica sono stati definiti da un codice di dimissione ospedaliera specifico per l'anemia emolitica secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD)-9 o ICD-10. I casi possibili di anemia emolitica consistevano in una reazione trasfusionale non specificata identificata tramite i codici di dimissione ICD-9 o ICD-10 o tramite la revisione delle descrizioni delle spese ospedaliere in associazione temporale con un'aptoglobina, un test antiglobulinico diretto o antiglobulina indiretta eseguito nell'iter diagnostico dell'anemia emolitica.

Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili e informazioni più dettagliate sui fattori di rischio si rimanda al paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici condotti su Privigen con pazienti in età pediatrica, la frequenza, la natura e la severità delle reazioni avverse non sono state dissimili fra i bambini e gli adulti. Nelle segnalazioni effettuate dopo la commercializzazione del medicinale, la percentuale di casi di emolisi in tutte le segnalazioni riferite ai bambini è leggermente superiore che negli adulti. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni dettagliate sui fattori di rischio e sul monitoraggio consigliato.

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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare sovraccarico di liquidi e iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, compresi i lattanti, i pazienti anziani o i pazienti con disfunzione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi della sottoclasse IgG presenti nella popolazione normale e viene abitualmente preparata da pool plasmatici di almeno 1 000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella del plasma

umano nativo. Dosi adeguate del medicinale possono riportare nella norma i livelli di immunoglobulina G patologicamente bassi ed essere quindi di aiuto contro le infezioni. Il meccanismo d'azione nelle indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è stato pienamente chiarito, ma comprende effetti di immunomodulazione.

La sicurezza e l'efficacia di Privigen sono state analizzate in 7 studi multicentrici prospettici, in aperto, a braccio singolo, condotti in Europa (studi ITP, PID e CIDP), Giappone (studi PID e CIDP), e negli Stati Uniti (studi PID e CIDP).

Ulteriori dati sulla sicurezza sono stati raccolti in uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS), uno studio osservazionale multicentrico condotto negli Stati Uniti su pazienti con varie condizioni immunologiche.

PID

Lo studio cardine PID ha incluso un totale di 80 pazienti di età compresa fra 3 e 69 anni. 19 bambini (da 3 a 11 anni), 12 adolescenti (da 12 a 16 anni) e 49 adulti sono stati trattati con Privigen nell'arco di 12 mesi. Sono state somministrate 1 038 infusioni, 272 (a 16 pazienti) nel regime di 3 settimane e 766 (a 64 pazienti) nel regime di 4 settimane. La dose mediana somministrata per i regimi di trattamento di 3 e di 4 settimane è stata pressoché identica (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg di p.c.).

Lo studio di estensione PID ha incluso un totale di 55 pazienti di età compresa fra 4 e 81 anni. 13 bambini (da 3 a 11 anni), 8 adolescenti (da 12 a 15 anni) e 34 adulti sono stati trattati con Privigen nell'arco di 29 mesi. Sono state somministrate 771 infusioni e la dose mediana somministrata è stata di 492,3 mg IgG/kg di p.c.

ITP

Nello studio cardine ITP, complessivamente 57 pazienti di età compresa fra 15 e 69 anni sono stati trattati con 2 infusioni di Privigen per un totale di 114 infusioni. La dose programmata di 1 g/kg di p.c. per infusione è stata rispettata rigorosamente per tutti i pazienti (mediana di 2 g IgG/kg di p.c.).

Nel secondo studio ITP, 57 pazienti con ITP (conta piastrinica basale $\leq 30 \times 10^9 / L$) di età compresa tra 18 e 65 anni sono stati trattati con Privigen alla dose di 1 g/kg p.c. Al terzo giorno i pazienti potevano ricevere una seconda dose di 1 g/kg p.c., per i pazienti con una conta piastrinica $< 50 \times 10^9 / L$ al terzo giorno, la somministrazione della seconda dose era obbligatoria. Complessivamente, in 42 pazienti (74%) la conta piastrinica aumentava almeno una volta fino a $\geq 50 \times 10^9 / L$ entro 6 giorni dopo la prima infusione, e questo era ben all'interno del range previsto. La somministrazione di una seconda dose nei pazienti con conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9 / L$ dopo la prima dose ha determinato un rilevante beneficio aggiuntivo in termini di aumento maggiore e più duraturo della conta piastrinica rispetto a una singola dose. Nei pazienti con una conta piastrinica $< 50 \times 10^9 / L$ dopo la prima dose, il 30% ha evidenziato una risposta piastrinica $\geq 50 \times 10^9 / L$ dopo la somministrazione della seconda dose obbligatoria.

CIDP

Nel primo studio CIDP, uno studio prospettico multicentrico, in aperto (studio PRIMA, *Privigen impact on mobility and autonomy*), 28 pazienti (13 dei quali avevano precedentemente ricevuto IVIg e 15 dei quali non lo avevano ricevuto) sono stati trattati con una dose di carico di Privigen di 2g/kg p.c. somministrata in 2-5 giorni, seguita da 6 dosi di mantenimento di 1g/kg p.c. in 1-2 giorni ogni tre settimane. Nei pazienti precedentemente trattati, la somministrazione di IVIg è stata interrotta fino al peggioramento confermato prima dell'inizio del trattamento con Privigen. Sulla scala modificata INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) da 10 punti, in 17 pazienti su 28 è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo di almeno 1 punto dal basale fino alla settimana 25 di trattamento. La percentuale di risposta INCAT è stata del 60,7% (intervallo di confidenza 95% [42,41; 76,4]). Nove pazienti hanno risposto dopo la dose iniziale di induzione entro la 4a settimana, 16 pazienti hanno risposto entro la 10a settimana.

La forza muscolare, misurata con il punteggio MRC (*Medical Research Council*), è migliorata di 6,9 punti (intervallo di confidenza 95% [4,11; 9,75] in tutti i pazienti, di 6,1 punti (intervallo di confidenza 95% [2,72; 9,44]) nei pazienti precedentemente trattati e di 7,7 punti (intervallo di confidenza 95% [2,89; 12,44]) nei pazienti non trattati. La percentuale di risposta MRC, cioè di un aumento di almeno 3 punti, è stata dell'84,8%, con valori simili nei pazienti precedentemente trattati (81,5% [58,95; 100,00]) e non trattati (86,7% [69,46; 100,00]).

Nei pazienti definiti non responder INCAT, la forza muscolare è migliorata di 5,5 punti (intervallo di confidenza 95% [0,6; 10,2]) in confronto ai responder INCAT (7,4 punti (intervallo di confidenza 95% [4,0; 11,7])).

In un secondo studio clinico prospettico, multicentrico randomizzato, controllato con placebo (Studio PATH, Polyneuropathy and Treatment with Hizentra), 207 soggetti con CIDP sono stati trattati con Privigen nella fase di pre-randomizzazione dello studio. Tali soggetti, tutti precedentemente trattati con IVIg da almeno 8 settimane e dipendenti dalla terapia con IVIg come confermato da un peggioramento clinicamente evidente durante una fase di sospensione delle IVIg fino a 12 settimane, hanno ricevuto Privigen alla dose di carico di 2 g/kg p.c. seguita da un massimo di 4 dosi di mantenimento di 1 g/kg p.c. ogni 3 settimane fino a 13 settimane.

Dopo la fase del peggioramento clinico durante la sospensione delle IVIg, il miglioramento clinico della CIDP è stato in primo luogo definito come una diminuzione di ≥ 1 punto nel punteggio INCAT corretto. Ulteriori indici di miglioramento della CIDP sono stati un aumento di ≥ 4 punti nella scala R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale), un aumento medio della forza di presa ≥ 8 kPa o un aumento del punteggio MRC di ≥ 3 punti. Complessivamente, il 91% dei soggetti (188 pazienti) ha mostrato un miglioramento in almeno uno dei suddetti criteri entro la 13a settimana.

Secondo il punteggio INCAT corretto, la percentuale di coloro che hanno risposto al trattamento entro la 13a settimana è stata del 72,9% (151/207 pazienti), con 149 pazienti che hanno risposto già entro la 10a settimana. In totale, 43 su 207 pazienti hanno raggiunto un miglioramento dello stato della CIDP, valutato tramite punteggio INCAT corretto rispetto a quello rilevato al momento all'entrata in studio.

Il miglioramento medio alla fine del periodo di trattamento rispetto alla visita di monitoraggio è stato di 1,4 punti nello studio PRIMA (1,8 punti in soggetti già trattati con IVIg) e 1,2 punti nello studio PATH.

Nello studio PRIMA, la percentuale di coloro che hanno risposto al trattamento nel punteggio Medical Research Council (MRC) complessivo (definito come aumento di ≥ 3 punti) era dell'85% (87% nei non trattati con IVIg e 82% in quelli già trattati con IVIg) e il 57% nello studio PATH. Il tempo mediano complessivo alla prima risposta del punteggio MRC nello studio PRIMA era di 6 settimane (6 settimane nei non trattati con IVIg e 3 settimane in quelli precedentemente trattati con IVIg) e 9,3 settimane nello studio PATH. Il punteggio MRC nello studio PRIMA è migliorato di 6,9 punti (7,7 punti per i non trattati con IVIg e 6,1 punti per i pazienti precedentemente trattati con IVIg) e 3,6 punti nello studio PATH.

La forza di presa della mano dominante è migliorata di 14,1 kPa (17,0 kPa nei non trattati con IVIg e 10,8 kPa nei soggetti precedentemente trattati con IVIg) nello studio PRIMA, mentre nello studio PATH la forza di presa della mano dominante è migliorata di 12,2 kPa. Per la mano non dominante sono stati osservati risultati simili in entrambi i trial PRIMA e PATH.

Il profilo dell'efficacia e della sicurezza nello studio PRIMA e nello studio PATH nei pazienti con CIDP erano complessivamente paragonabili.

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS)

In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) osservazionale di corte basato su dati ospedalieri, è stato valutato il rischio di insorgenza di anemia emolitica in seguito a terapia con Privigen in pazienti con varie condizioni immunologiche dal 1 gennaio 2008 al 30 aprile 2019. Il rischio di insorgenza di anemia emolitica è stato valutato prima (basale) e dopo l'implementazione di una misura di minimizzazione del rischio, l'introduzione della fase di cromatografia per immunoaffinità (IAC) nel processo di produzione di Privigen. I casi probabili di anemia emolitica sono stati definiti da un codice di dimissione ospedaliera ICD-9 o ICD-10 specifico per l'anemia

emolitica. (I casi possibili di anemia emolitica consistevano in una reazione trasfusionale non specificata identificata tramite i codici di dimissione ICD-9 o ICD-10 o tramite la revisione delle descrizioni delle spese ospedaliere in associazione temporale con un'aptoglobina, un test antiglobulinico diretto o antiglobulina indiretta eseguito nell'iter diagnostico di anemia emolitica).

Una riduzione statisticamente significativa dell'89% del tasso di anemia emolitica (sulla base di un rapporto del tasso di incidenza di 0,11; corretto per ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazione per l'uso di Privigen; valore di p unilaterale <0,01) è stata osservata dopo l'implementazione della fase IAC rispetto al basale:

	Basale	IAC
Periodo ^φ	1. Gennaio 2008- 31. Dicembre 2012	1. Ottobre 2016- 30. Aprile 2019
Mediana dei titoli anti-A [£]	1:32	1:8
Mediana dei titoli anti-B [£]	1:16	1:4
Casi Probabili di anemia emolitica ^α	47	4
Numero di pazienti (n)	n=9439	n=7759
Tasso grezzo di incidenza di anemia emolitica probabile ^α per 10.000 giorni-paziente i-a rischio	0,74 95% CI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95% CI: 0,02-0,20
Riduzione del tasso d'incidenza di anemia emolitica probabile ^α rispetto al basale	-	89%
Rapporto del tasso di incidenza corretto [§] di anemia emolitica rispetto al basale	-	0,11 95% CI: 0,04-0,31, valore p unilaterale: <0,01

^φ L'esclusione di donatori di plasma da sangue umano con titoli anti-A elevati eseguita tra l'1 ottobre 2013 e il 31 dicembre 2015 come misura iniziale di minimizzazione del rischio per l'anemia emolitica ha indicato una riduzione del 38% dell'incidenza di anemia emolitica probabile rispetto al basale ed è stata successivamente sostituita dall'introduzione della fase IAC nel processo di produzione di Privigen, come indicato sopra.

[£] Mediana dei titoli di isoagglutinine misurati mediante il metodo di test diretto secondo la Ph.Eur

^α Caso di anemia emolitica probabile: definito da un codice di dimissione ospedaliera ICD-9 o ICD-10 specifico per l'anemia emolitica e il verificarsi durante l'intervallo di tempo dalla prima infusione fino a 30 giorni dopo l'ultima infusione, se sono state somministrate > 1 infusione di Privigen

[&] Intervallo di Confidenza

[§] Corretto per: ambiente ospedaliero/ambulatoriale, età, sesso, dose di Privigen e indicazioni per l'uso di Privigen

La riduzione del tasso di incidenza di anemia emolitica probabile dopo l'implementazione della IAC rispetto al basale è stata particolarmente evidente nei pazienti trattati con dosi di Privigen $\geq 0,75$ g/kg p.c.

Inoltre, sono stati identificati 28 pazienti pediatrici di età <18 anni affetti da CIDP durante l'intero periodo di studio dal 1 gennaio 2008 al 30 aprile 2019. Nessun paziente pediatrico affetto da CIDP considerate 486 somministrazioni totali di Privigen ha manifestato anemia emolitica, AMS, insufficienza renale acuta, reazione anafilattica severa o evento tromboembolico. Due pazienti hanno manifestato una reazione anafilattica moderata, pari allo 0,4% di tutte le somministrazioni di Privigen.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche e nel profilo di sicurezza tra i pazienti adulti e pediatrici inclusi nello studio.

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 maniera relativamente rapida tra il plasma e il liquido extravascolare, l'equilibrio tra i compartimenti endo- ed extravascolare è raggiunto dopo circa 3-5 giorni.

Eliminazione

Le IgG e i complessi di IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. L'emivita può variare da paziente a paziente. I parametri di farmacocinetica di Privigen sono stati determinati in uno studio clinico in pazienti PID (vedere paragrafo 5.1). Venticinque pazienti (di età compresa tra 13 e 69 anni) hanno partecipato alla valutazione farmacocinetica. In questo studio l'emivita mediana di Privigen nei pazienti con PID è stata di 36,6 giorni. Un ulteriore studio clinico è stato condotto su tredici pazienti affetti da PID (di età compresa tra 3 e 65 anni). I risultati di questo studio mostrano che l'emivita mediana di Privigen è stata di 31,1 giorni (vedere tabella riportata di seguito).

Parametri farmacocinetici di Privigen in pazienti PID

Parametro	Studio pilota (N=25) ZLB03 002CR Mediana (range)	Studio di estensione (N=13) ZLB05 006CR Mediana (range)
C _{max} (picco, g/L)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (minimo, g/L)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (protocollo di 3 settimane) 9,4 (7,3-13,2) (protocollo di 4 settimane)
t _{1/2} (giorni)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}, concentrazione sierica massima; C_{min}, concentrazione sierica minima (livello minimo); t_{1/2}, emivita di eliminazione

Profilassi pre-/post-esposizione al morbillo

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti suscettibili in merito alla *Profilassi pre-/post-esposizione al morbillo*.

Privigen soddisfa la soglia minima di potenza specifica per gli anticorpi contro il morbillo fissata a 0,36 secondo lo standard del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Il dosaggio si basa su calcoli farmacocinetici che tengono conto del peso corporeo, del volume ematico e dell'emivita delle immunoglobuline. Questi calcoli prevedono:

- Titolo sierico a 13,5 giorni = 270 mIU/mL (dose: 0,4 g/kg). Ciò fornisce un margine di sicurezza più che doppio rispetto al titolo protettivo dell'OMS di 120 mIU/mL.
- Titolo sierico a 22 giorni (t_{1/2}) = 180 mIU/mL (dose: 0,4 g/kg)
- Titolo sierico a 22 giorni (t_{1/2}) = 238,5 mIU/mL (dose: 0,53 g/kg – profilassi pre-esposizione)

Popolazione pediatrica

Non sono state riscontrate differenze nelle proprietà farmacocinetiche tra i pazienti adulti e pediatrici con PID inclusi nello studio. Non vi sono dati sulle proprietà farmacocinetiche di Privigen nei pazienti pediatrici con morbillo o CIDP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono un costituente normale dell'organismo umano. La L-prolina è un aminoacido fisiologico non essenziale.

La sicurezza di Privigen è stata valutata in diversi studi preclinici, con particolare attenzione all'eccipiente L-prolina. In alcuni studi pubblicati relativamente all'iperprolinemia è stato osservato che dosi di L-prolina elevate, a lungo termine hanno effetti sullo sviluppo cerebrale nei ratti molto

giovani. Tuttavia, in studi nei quali la posologia è stata tale da rispecchiare le indicazioni cliniche di Privigen, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo cerebrale. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-prolina

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Stabilità dopo la prima apertura:

Una volta che il flaconcino sia stato aperto, il contenuto deve essere utilizzato tempestivamente. Poiché la soluzione non contiene conservanti, Privigen deve essere infuso immediatamente.

Stabilità dopo la diluizione:

Se il prodotto è diluito a concentrazioni più basse (vedere il paragrafo 6.6), se ne raccomanda l'uso immediato dopo la diluizione. La stabilità in uso di Privigen dopo la diluizione con una soluzione di glucosio al 5% fino a una concentrazione finale di 50 mg/mL (5%) è stata dimostrata per 10 giorni a 30 °C; non è stato tuttavia studiato l'aspetto della contaminazione microbica.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale e dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

25 mL di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo I), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

50 o 100 mL di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo I o II), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

200 o 400 mL di soluzione in un singolo flaconcino (vetro tipo II), con tappo (elastomerico), capsula di chiusura (ghiera in alluminio), disco a strappo (plastica), etichetta con cappio integrato.

Confezione:

1 flaconcino (2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL o 40 g/400 mL),

3 flaconcini (10 g/100 mL o 20 g/200 mL).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Privigen è fornito come soluzione pronta per l'uso in flaconcini monouso. Scaldare il prodotto a temperatura ambiente (25°C) prima dell'uso. Servirsi di una linea di infusione con deflussore dotato di presa d'aria per la somministrazione di Privigen. È permesso il lavaggio dei tubi di infusione con soluzione salina fisiologica o con glucosio al 5%. Perforare il centro del tappo, all'interno dell'area contrassegnata.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o di colore giallo chiaro. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate.

Se si desidera una diluizione, si dovrà utilizzare una soluzione di glucosio al 5%. Per ottenere una soluzione di immunoglobuline di 50 mg/mL (5%), è necessario diluire 100 mg/mL di Privigen (10%) con un volume uguale della soluzione di glucosio al 5%. Operare in condizioni rigorosamente asettiche durante la diluizione di Privigen.

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2008
Data del rinnovo più recente: 28 novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Svizzera

oppure

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australia

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Privigen 100 mg/mL soluzione per infusione
immunoglobulina umana normale (IVIg)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL contiene:

Immunoglobulina umana normale 100 mg

Purezza IgG $\geq 98\%$

IgA..... ≤ 25 microgrammi

2,5 g/25 mL

5 g/50 mL

10 g/100 mL

20 g/200 mL

40 g/400 mL

Da posizionarsi nell'angolo superiore destro del lato principale della scatola per informazioni sul contenuto e volume totali del contenitore

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-prolina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione (10%)

Contiene 1 flaconcino.

Contiene 3 flaconcini.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Germania

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

EU/1/08/446/001 5 g/50 mL

EU/1/08/446/002 10 g/100 mL

EU/1/08/446/003 20 g/200 mL

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 mL

EU/1/08/446/005 10 g/100 mL (confezione da 3 flaconcini)

EU/1/08/446/006 20 g/200 mL (confezione da 3 flaconcini)

EU/1/08/446/007 40 g/400 mL

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Uso riservato agli ospedali. Vietata la vendita al pubblico. Prezzo: Euro xxx,xx.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO . CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO . DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Privigen 100 mg/mL soluzione per infusione
immunoglobulina umana normale (IVIg)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL contiene:

Immunoglobulina umana normale 100 mg. Purezza IgG $\geq$ 98%. IgA $\leq$ 25 microgrammi.

2,5 g/25 mL

5 g/50 mL

10 g/100 mL

20 g/200 mL

40 g/400 mL

Da posizionarsi nell'angolo superiore destro dell'etichetta per informazioni sul contenuto e volume totali del contenitore

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-prolina, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione (10%)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Germania

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

EU/1/08/446/001 5 g/50 mL
EU/1/08/446/002 10 g/100 mL
EU/1/08/446/003 20 g/200 mL
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 mL
EU/1/08/446/005 10 g/100 mL (confezione da 3 flaconcini)
EU/1/08/446/006 20 g/200 mL (confezione da 3 flaconcini)
EU/1/08/446/007 40 g/400 mL

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Privigen 100 mg/mL (10%) soluzione per infusione

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o agli operatori sanitari.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o agli operatori sanitari. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Privigen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Privigen
3. Come usare Privigen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Privigen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Privigen e a cosa serve

Che cos'è Privigen

Privigen appartiene alla classe di medicinali denominati immunoglobuline umane normali. Le immunoglobuline, note anche come anticorpi, sono proteine del sangue che aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

Come agisce Privigen

Privigen contiene immunoglobuline preparate a partire dal sangue di persone sane. Il medicinale agisce esattamente come le immunoglobuline naturalmente presenti nel sangue umano.

A che cosa serve Privigen

Privigen è usato per il trattamento di adulti e bambini (0-18 anni) nelle seguenti situazioni:

- A) Per aumentare fino a valori normali i livelli eccessivamente bassi di immunoglobuline nel suo sangue (terapia sostitutiva). Ci sono 2 gruppi:
1. Pazienti nati con ridotta capacità o incapacità a produrre immunoglobuline (immunodeficienze primarie (PID).
 2. Pazienti con una immunodeficienza acquisita (SID) che soffrono di infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e con insufficienza anticorpale specifica accertata o livelli di IgG sierici <4 g/l.
- B) Pazienti che sono stati esposti al morbillo e sono suscettibili al morbillo, oppure che sono a rischio di esposizione al morbillo e per i quali la vaccinazione attiva contro il morbillo non è indicata o non è raccomandata.
- C) Per trattare determinate malattie infiammatorie (immunomodulazione). Ci sono 5 gruppi:
1. Pazienti che non hanno sufficienti piastrine nel sangue (trombocitopenia immune primaria (ITP) e che sono ad alto rischio di emorragia o che saranno sottoposti a un intervento chirurgico nel prossimo futuro.

2. Pazienti con sindrome di Guillain Barré. Si tratta di una malattia acuta, caratterizzata dall'inflammatione dei nervi periferici, che causa una grave debolezza muscolare, in particolare alle gambe e agli arti superiori.
3. Pazienti con morbo di Kawasaki. Si tratta di una malattia acuta che colpisce, soprattutto, i bambini piccoli. È caratterizzata da un'inflammatione dei vasi sanguigni di tutto il corpo.
4. Pazienti affetti da poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Si tratta di una malattia cronica caratterizzata da un'inflammatione dei nervi periferici che provoca debolezza muscolare e/o intorpidimento soprattutto alle gambe e agli arti superiori.
5. Pazienti con neuropatia motoria multifocale (MMN). Questa è una malattia lentamente progressiva dei nervi motori che causa debolezza delle braccia e delle gambe

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Privigen

➔ Leggere con attenzione questo paragrafo. Le informazioni qui riportate devono essere tenute in considerazione da lei e dal medico prima della somministrazione di Privigen.

NON prenda Privigen

- se è allergico alle immunoglobuline umane o alla prolina.
- se nel sangue ha sviluppato anticorpi diretti contro le immunoglobuline di tipo IgA.
- se soffre di iperprolinemia di tipo I o II (una malattia genetica che causa un aumento dei livelli dell'aminoacido prolina nel sangue). Questa è una malattia estremamente rara. In tutto il mondo si conoscono solo poche famiglie affette da questa malattia.

Avvertenze e precauzioni

Circostanze che aumentano il rischio di manifestazione di effetti indesiderati

- ➔ Prima del trattamento, informi il medico o gli operatori sanitari se una qualsiasi delle circostanze elencate di seguito la riguarda:
- lei riceve il medicinale a dosi elevate per 1 giorno o per diversi giorni e ha il gruppo sanguigno A, B o AB e/o ha una malattia infiammatoria sottostante. In questi casi, è stato osservato comunemente che le immunoglobuline aumentano il rischio di distruzione dei globuli rossi (emolisi).
 - lei è sovrappeso, anziano, diabetico, è stato costretto a lungo a letto, ha la pressione del sangue alta, ha un volume di sangue ridotto (ipovolemia), ha problemi ai vasi sanguigni (malattie vascolari), ha un'aumentata tendenza alla coagulazione del sangue (trombofilia o episodi trombotici) o ha una malattia o condizione che rende il sangue più denso (iperviscoso). In questi casi, le immunoglobuline possono aumentare il rischio di attacco di cuore (infarto cardiaco), di ictus, di formazione di coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare) o nelle gambe, sebbene molto raramente.
 - lei è diabetico. Sebbene Privigen non contenga zuccheri, può essere diluito con una particolare soluzione di zucchero (5% di glucosio), che può avere effetto sul suo livello di zucchero nel sangue.
 - lei ha, o ha avuto in passato, problemi ai reni o assume medicinali che possono danneggiare i reni (medicinali nefrotossici). In questi casi, le immunoglobuline possono aumentare il rischio di rapida e grave perdita della funzione renale (insufficienza renale acuta), anche se solo molto raramente. Una perdita della funzione renale che ha causato la morte si è verificata in casi isolati associati a emolisi.

Controlli necessari durante l'infusione

Per la sua sicurezza, il trattamento con Privigen verrà effettuato sotto la supervisione del medico o degli operatori sanitari. Generalmente, lei sarà controllato per tutta la durata dell'infusione in vena e almeno nei 20 minuti successivi. In determinate circostanze possono essere necessarie precauzioni particolari. Tali circostanze possono verificarsi:

- se riceve Privigen con un'alta velocità di infusione, *oppure*

- se riceve Privigen per la prima volta o dopo una lunga interruzione del trattamento (ad es. diversi mesi).

In questi casi, lei sarà osservato con attenzione per tutta la durata dell'infusione e per almeno 1 ora dopo l'infusione.

Necessità di rallentare la velocità di infusione o interromperla

- Lei può essere allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline senza saperlo. Tuttavia, le vere reazioni allergiche sono rare. Queste reazioni possono verificarsi anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane in passato e le ha tollerate bene. Questa eventualità può verificarsi in particolare se ha sviluppato anticorpi diretti contro le immunoglobuline di tipo IgA. In questi casi rari possono verificarsi reazioni allergiche, come una riduzione improvvisa della pressione del sangue o shock (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- In casi molto rari può verificarsi danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI) dopo aver ricevuto immunoglobuline. Questo provocherà accumulo di liquido negli spazi d'aria del polmone non associato alla funzione cardiaca (edema polmonare non cardiogeno). Lei riconoscerà il TRALI dalla grave difficoltà nella respirazione (distress respiratorio), colorito bluastrò della cute (cianosi) dai livelli di ossigeno nel sangue eccessivamente bassi (ipossia), dalla riduzione della pressione sanguigna (ipotensione) e dall'aumento della temperatura corporea (febbre). I sintomi tipicamente compaiono durante il o entro 6 ore dal trattamento.
 - ➔ Informi immediatamente il medico o gli operatori sanitari se nota queste reazioni durante l'infusione di Privigen. Loro decideranno se ridurre la velocità di infusione o interrompere del tutto l'infusione.

Esami del sangue

- ➔ Prima di sottoporsi a qualsiasi esame del sangue, informi il medico del trattamento con Privigen.

Dopo la somministrazione di Privigen, i risultati di determinati esami del sangue (esami sierologici) possono essere alterati per un certo periodo di tempo.

Informazioni di sicurezza in merito alle infezioni

Privigen è prodotto dal plasma del sangue umano (il plasma è la parte liquida del sangue).

Per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano si adottano determinate misure di sicurezza, per evitare la trasmissione di infezioni al paziente. Le misure di sicurezza comprendono:

- la selezione accurata dei donatori di plasma e sangue, in modo da escludere i soggetti che possono essere portatori di infezioni,
- l'analisi di ogni donazione e del plasma riunito di più donatori riguardo a segni di virus/infezioni.
- L'inclusione nel processo di lavorazione del sangue e del plasma di passaggi di inattivazione o rimozione di eventuali virus.

Nonostante queste misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio di trasmissione di infezioni non può essere mai escluso completamente. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o nuovi o per altri tipi di infezione.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B e il virus dell'epatite C, e contro i virus senza involucro come il virus dell'epatite A e il Parvovirus B19.

Le immunoglobuline non sono state associate a infezioni da epatite A o parvovirus B19, forse perché gli anticorpi diretti contro queste infezioni, che sono contenuti nel medicinale, sono protettivi.

- Si raccomanda di registrare il nome commerciale e il numero di lotto ogniqualvolta le venga somministrata una dose di Privigen, in modo da avere una documentazione sui lotti utilizzati.

Altri medicinali e Privigen

- ➔ Informi il medico o gli operatori sanitari se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

L'impiego concomitante di medicinali che aumentano l'eliminazione di acqua dal corpo (diuretici dell'ansa) deve essere evitato durante il trattamento con Privigen. Il suo medico deciderà se impiegare o continuare la terapia con diuretici dell'ansa.

Vaccinazioni

- ➔ Prima di una vaccinazione, informi il medico che effettua la vaccinazione del trattamento con Privigen.

Dopo la somministrazione di Privigen, l'efficacia di determinate vaccinazioni può essere compromessa. Ciò è valido per le vaccinazioni con virus vivi attenuati, come le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. Queste vaccinazioni dovrebbero essere rimandate ad almeno tre mesi dopo l'ultima infusione di Privigen. Nel caso del morbillo, la compromissione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a 1 anno. Pertanto, il medico che effettua la vaccinazione deve controllare l'efficacia della vaccinazione contro il morbillo.

Gravidanza e allattamento

- ➔ Informi il medico o gli operatori sanitari se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando. Il medico deciderà se Privigen può esserle somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

Tuttavia, medicinali contenenti anticorpi sono stati usati durante la gravidanza e l'allattamento. L'esperienza a lungo termine ha mostrato che non sono attesi effetti dannosi durante la gravidanza o sul neonato.

Se le viene somministrato Privigen durante l'allattamento, gli anticorpi contenuti nel medicinale passeranno nel latte materno. Pertanto, anche il bambino potrà ricevere gli anticorpi di protezione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Privigen, i pazienti possono presentare effetti come capogiro o nausea, che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In tal caso, non guidi e non usi macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

Privigen contiene prolina

Non deve assumere questo medicinale se soffre di iperprolinemia (vedere anche paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Privigen”).

- ➔ Informi il medico prima del trattamento.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 2,3 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in 100 mL. Questo è equivalente allo 0,12% dell'apporto massimo giornaliero raccomandato nella dieta di un adulto.

3. Come usare Privigen

Privigen è destinato esclusivamente all'infusione in vena (infusione endovenosa). Viene normalmente somministrato dal medico o dagli operatori sanitari.

Il medico calcolerà la dose corretta in base al suo peso corporeo, alle circostanze specifiche elencate al paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni” e alla risposta al trattamento. Il calcolo della dose per i bambini e i giovani non è diverso da quello per gli adulti. All'inizio dell'infusione riceverà Privigen con una bassa velocità di infusione. Se la tollera bene, il medico può gradualmente aumentare la velocità di infusione.

Se riceve più Privigen di quanto deve

È molto improbabile che si verifichi un sovradosaggio, perché Privigen viene somministrato generalmente sotto supervisione medica. Se, nonostante ciò, dovesse ricevere più Privigen di quanto

sia necessario, il sangue può diventare troppo denso (iperviscoso) e questo può aumentare il rischio di sviluppare coaguli. Ciò può accadere soprattutto nei pazienti a rischio, ad esempio negli anziani o nei pazienti con malattie del cuore o dei reni. Informi il medico se ha problemi medici noti.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati possono essere ridotti o anche evitati se si infonde Privigen con una bassa velocità di infusione. Questi effetti indesiderati possono manifestarsi anche se in passato ha già ricevuto immunoglobuline umane e le ha tollerate bene.

In casi rari e isolati sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati legati ai preparati a base di immunoglobuline:

- gravi reazioni di ipersensibilità, come calo improvviso della pressione del sangue o shock anafilattico (cioè possono comparire stordimento, vertigine, svenimento nell'alzarsi in piedi, mani e piedi freddi, sensazione di battito cardiaco anomalo o dolore al torace, oppure offuscamento della vista) anche se non ha mostrato reazioni di ipersensibilità a infusioni precedenti,
 - ➔ Informi immediatamente il medico o gli operatori sanitari se nota questi segni durante l'infusione di Privigen. Loro decideranno se ridurre la velocità di infusione o sospendere del tutto l'infusione.
- formazione di coaguli nel sangue, che possono essere trasportati nella circolazione sanguigna (reazioni tromboemboliche) e che possono causare, ad es. infarto miocardico (ad es. improvviso dolore al torace o respiro affannoso), ictus cerebrale (ad es. improvvisa debolezza muscolare, perdita della sensibilità e/o dell'equilibrio, vigilanza ridotta o difficoltà a parlare), coaguli nelle arterie polmonari (ad es. dolore al torace, difficoltà a respirare o emissione di sangue con la tosse), trombosi delle vene profonde (ad es. arrossamento, sensazione di calore, dolore, sensibilità eccessiva o gonfiore a una o entrambe le gambe),
- dolore toracico, fastidio al torace, respirazione dolorosa dovuta al danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)
 - ➔ Informi immediatamente il medico o gli operatori sanitari se avverte uno qualsiasi di questi sintomi. Chiunque presenti questi sintomi deve essere trasferito immediatamente al reparto ospedaliero di emergenza per la diagnosi e il trattamento.
- meningite temporanea non infettiva (meningite asettica reversibile),
 - ➔ Informi immediatamente il medico o gli operatori sanitari se, dopo aver ricevuto immunoglobuline per via endovenosa, avverte i seguenti sintomi: forte mal di testa, torcicollo, sonnolenza, febbre, aumento della sensibilità degli occhi alla luce (fotofobia), nausea, vomito. Questi sintomi possono indicare una meningite asettica, un'inflammatione non infettiva delle membrane protettive che circondano il cervello e il midollo spinale. In caso di recidiva di meningite asettica con il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa, il medico chiederà informazioni sulla comparsa o sul peggioramento dei sintomi, che possono indicare la progressione verso un rigonfiamento del cervello (edema cerebrale). Il medico deciderà se sono necessari ulteriori esami e se l'infusione di Privigen deve essere continuata.
- aumento del livello di creatinina nel sangue,
- proteinuria
- insufficienza renale acuta,
- riduzione transitoria dei globuli rossi del sangue (anemia emolitica/emolisi reversibile), anemia, leucopenia, anisocitosi (tra cui microcitosi).

Effetti indesiderati osservati in studi clinici controllati e nell'esperienza post-marketing sono presentati in ordine decrescente di frequenza:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 paziente su 10):

Mal di testa (tra cui mal di testa sinusale, emicrania, fastidio al capo, cefalea tensiva), dolore (incluso mal di schiena, dolore agli arti, dolore alle articolazioni e alle ossa (artralgia), dolore al collo, dolore al viso), febbre (inclusi brividi) malattia simil-influenzale (tra cui naso che cola (rinorrea), faringite (faringo-laringodinia), vescicole nella bocca e nella gola (vescicole orofaringee), costrizione alla gola.

Comune (può manifestarsi al massimo in 1 paziente su 10):

Abbassamento temporaneo del numero di globuli rossi (anemia), lisi dei globuli rossi (emolisi, inclusa anemia emolitica)^β, diminuzione del numero di globuli bianchi (leucopenia), ipersensibilità, capogiro (incluse vertigini), pressione alta del sangue (ipertensione), vampate (incluse vampate di calore, iperemia), ipotensione (compresa la diminuzione della pressione sanguigna), affanno (dispnea tra cui dolore toracico, sensazione di disagio al torace, respiro doloroso), mal di stomaco (nausea), vomito, feci poco consistenti (diarrea), dolore allo stomaco, disturbi della pelle, compresi eruzione cutanea, prurito, orticaria, eruzione cutanea maculopapulare, arrossamento della pelle (eritema), peeling della pelle (esfoliazione cutanea), dolore ai muscoli (compresi crampi muscolari e rigidità), stanchezza (affaticamento), debolezza fisica (astenia), debolezza nei muscoli.

Gli esami di laboratorio di routine possono rivelare, comunemente, delle variazioni nella funzione epatica (iperbilirubinemia), così come nel numero di cellule del sangue (per esempio test di Coombs (diretto) positivo, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della lattato deidrogenasi ematica).

Non comune (può manifestarsi al massimo in 1 paziente su 100):

Meningite temporanea non infettiva (meningite asettica reversibile), irregolarità della forma dei globuli rossi (rilevazione microscopica), presenza di un elevato numero di piastrine nel sangue (trombocitosi), sonnolenza, brividi (tremore), palpitazioni, tachicardia, eventi tromboembolici, mancato apporto di sangue alle estremità inferiori con conseguenze come dolore nel camminare (disturbo vascolare periferico), presenza di un eccesso di proteine del siero nelle urine (proteinuria inclusa la creatinina aumentata del sangue), dolore al sito di iniezione (incluso fastidio al sito di infusione).

In casi isolati (esperienza post-marketing), nei pazienti trattati con Privigen sono stati osservati: livelli anormalmente bassi di globuli bianchi specifici denominati neutrofili (diminuzione della conta dei neutrofili), shock anafilattico, respirazione dolorosa dovuta a danno polmonare legato alla trasfusione (TRALI) e insufficienza renale acuta.

^β I casi di anemia emolitica dopo il completamento di studi controllati sono stati osservati con una frequenza significativamente ridotta grazie a miglioramenti del processo produttivo di Privigen.

➔ Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o agli operatori sanitari.

Per informazioni più dettagliate sulle circostanze che aumentano il rischio di effetti indesiderati si rimanda anche al paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Privigen”.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Privigen

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Poiché la soluzione non contiene conservanti, l'operatore sanitario deve infonderla il più presto possibile dopo l'apertura del flaconcino.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
- Non congelare.
- Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Privigen

- Il **principio attivo** è l'immunoglobulina umana normale (anticorpi di tipo IgG). Privigen contiene 100 mg/mL (10%) di proteine umane, delle quali almeno il 98% è costituito da IgG. La percentuale approssimativa delle sottoclassi IgG è la seguente:
 IgG₁ 69 %
 IgG₂ 26 %
 IgG₃ 3 %
 IgG₄ 2 %
 Questo medicinale contiene tracce di IgA (non più di 25 microgrammi/mL).
- Gli **altri componenti** (eccipienti) sono l'aminoacido prolina, acqua per soluzioni iniettabili e acido cloridrico o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH).

Descrizione dell'aspetto di Privigen e contenuto della confezione

Privigen è una soluzione per infusione.

La soluzione è limpida o lievemente opalescente, da incolore a colore giallo pallido.

Confezione:

1 flaconcino (2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL o 40 g/400 mL),
 3 flaconcini (10 g/100 mL o 20 g/200 mL).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
 D-35041 Marburg
 Germania

Per ulteriori informazioni su Privigen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
 Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
 Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
 Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
 Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
 Tel: +420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
 Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf.: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 619 07584810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Posologia e modo di somministrazione

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella tabella seguente:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva		
Sindromi da immunodeficienza primaria (PID)	Dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 - 0,8 g/kg	ogni 3-4 settimane
Immunodeficienze secondarie	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3-4 settimane
Profilassi pre-/post-esposizione al morbillo:		
Profilassi post-esposizione in pazienti suscettibili	0,4 g/kg	Il prima possibile ed entro 6 giorni; se possibile ripetere il trattamento una volta dopo 2 settimane per mantenere il livello sierico di anticorpi contro il morbillo >240 mIU/mL
Profilassi post-esposizione in pazienti PID/SID	0,4 g/kg	In aggiunta alla terapia di mantenimento, somministrata come dose supplementare entro 6 giorni dall'esposizione
Profilassi pre-esposizione in pazienti PID/SID	0,53 g/kg	Se un paziente riceve una dose di mantenimento inferiore a 0,53 g/kg ogni 3-4 settimane, tale dose deve essere aumentata una volta fino ad almeno 0,53 g/kg
Immunomodulazione		
Trombocitopenia immune primaria (ITP)	0,8 - 1 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	il giorno 1, eventualmente da ripetersi una volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain-Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Morbo di Kawasaki	2 g/kg	in singola dose in associazione con acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi divise 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 oppure 2 g/kg	in dosi divise nell'arco di 2-5 giorni consecutivi ogni 2-4 settimane oppure ogni 4-8 settimane nell'arco di 2-5 giorni consecutivi

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Infondere l'immunoglobulina umana normale per via endovenosa, a una velocità di infusione iniziale di 0,3 mL/kg/h, per circa 30 minuti. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente a 4,8 mL/kg/h.

Nei pazienti con sindromi da immunodeficienza primaria (PID) che hanno tollerato bene l'infusione alla velocità di 4,8 mL/kg/h, la velocità può essere ulteriormente aumentata gradualmente fino a un massimo di 7,2 mL/kg/h.

Se si desidera una diluizione prima dell'infusione, Privigen può essere diluito con una soluzione di glucosio al 5% fino a una concentrazione finale di 50 mg/mL (5%).

Precauzioni particolari

In caso di reazioni avverse occorre ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione.

Si raccomanda di registrare il nome commerciale e il numero di lotto ogniqualvolta si somministri Privigen a un paziente, in modo da poter collegare il paziente al lotto del prodotto.

Incompatibilità

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

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Portare il prodotto a temperatura ambiente o temperatura corporea prima dell'uso. Servirsi di una linea di infusione con deflussore dotato di presa d'aria per la somministrazione di Privigen. Perforare il centro del tappo, all'interno dell'area contrassegnata.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o di colore giallo chiaro. Le soluzioni torbide o contenenti depositi non devono essere utilizzate.

Se si desidera una diluizione, si raccomanda una soluzione di glucosio al 5%. Per ottenere una soluzione di immunoglobuline di 50 mg/mL (5%), è necessario diluire 100 mg/mL di Privigen (10%) con un volume uguale della soluzione di glucosio. Operare in condizioni rigorosamente asettiche durante la diluizione di Privigen.

Una volta che il flaconcino sia stato perforato in condizioni di asepsi, il contenuto deve essere utilizzato tempestivamente. Poiché la soluzione non contiene conservanti, Privigen deve essere infuso il più presto possibile.

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