

# FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2023 • Volume 22 • N. 3 (Estratto)

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
DI BIAGIO A.  
FERRARA P.

MARZETTI A.  
PACE F.  
SCAGLIONE F.

VAIRA D.  
VERALDI S.

## Razionale d'uso della terapia di profilassi con le immunoglobuline anti-epatite B nel paziente sottoposto a trapianto di fegato

**Mauro Viganò**

*Gastroenterologia 1 - Epatologia e Trapiantologia  
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma

Tel. 06.31050390 - 06.31050602

medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 22 - n. 3/2023 - settembre-dicembre

Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002

Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Diritti di riproduzione acquisiti da:

Surveymed S.r.l. - Corso della Repubblica, 224 - 04100 Latina (LT)

Tel. 345.3059648

Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29)

Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia

Finito di stampare nel mese di ottobre 2023

# Razionale d'uso della terapia di profilassi con le immunoglobuline anti-epatite B nel paziente sottoposto a trapianto di fegato

Mauro Viganò

Gastroenterologia 1 - Epatologia e Trapiantologia  
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) rappresenta un problema di sanità pubblica a livello mondiale. Nel 2015, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel mondo vi fossero 257 milioni di persone affette dall'infezione cronica da HBV e 887.000 decessi per Carcinoma Epatocellulare (HCC) o cirrosi correlati al virus B. Tale infezione cronica, se non controllata o eliminata con la terapia antivirale, ha un andamento generalmente progressivo fino agli stadi più avanzati dell'epatopatia terminale che hanno nel trapianto di fegato la sola terapia salvavita.

Per l'elevata prevalenza di questa infezione e per la sua capacità di indurre un danno epatico irreversibile, la cirrosi scompensata e l'HCC da virus B costituiscono un'indicazione al trapianto di fegato sin dai primi anni '90, ossia da quando questo trattamento è divenuto disponibile e routinario in pratica clinica. Ancora oggi tale infezione cronica rimane tra quelle maggiormente rappresentate nell'indicazione al trapianto, soprattutto per la presenza di HCC. È noto infatti che, grazie alla disponibilità dei trattamenti antivirali con analoghi nucleos(t)idici (NUC), la probabilità di progressione della cirrosi verso lo scompenso - e la conseguente necessità di trapianto - si sia quasi azzerata, mentre lo stesso non può dirsi per il rischio residuo di sviluppo dell'HCC.

Tra gli 88.229 trapianti di fegato presenti nel registro Europeo (ELTR) tra il 1988 e il 2010, la malattia HBV correlata ha visto un trend in riduzione come indicazione al trapianto, passando dal 24,4% degli anni 1988-1995 al 16,3% degli anni 2006-2010 (1). Tuttavia questo trend ha interessato solo le indicazioni riconducibili allo scompenso epatico ma non l'HCC, che risulta essere raddoppiato nello stesso periodo di tempo passando dal 15,8% al 29,6% ( $p < 0,001$ ).

L'indicazione a trapianto per HCC su cirrosi B risulta prevalente anche nei dati italiani, come ben documentato dallo studio prospettico osservazionale di coorte sul trapianto di fegato in Italia denominato Liver Match (2). Sui 1.530 trapianti di fegato effettuati dal 2007 al 2009, la prevalenza di cirrosi B era del 28,6% con la concomitante presenza di HCC nel 60% dei casi. Globalmente gli studi disponibili confermano una prevalenza di cirrosi B nelle indicazioni al trapianto di fegato che varia tra il 10 e il 15% (3).

Nel *setting* del trapianto per HBV ci si è però da subito trovati a dover gestire il rischio di recidiva dell'infezione B post-trapianto quale conseguenza della immediata re-infezione del *graft* ad opera delle particelle virali circolanti o della re-infezione più tardiva ad opera delle particelle di HBV provenienti dai siti extraepatici, quali le cellule mononucleate nel sangue periferico. Per scongiurare tale rischio si sono sviluppate negli anni diverse strategie di prevenzione sia nella fase pre- che in quella post-trapianto anche se ancora oggi questa problematica rimane di grande interesse nella comunità trapiantologica, sia per la scelta degli schemi di trattamento e di follow-up che per un'adeguata allocazione delle risorse (4).

All'avvio dei programmi di trapianto, l'infezione da HBV era ritenuta una controindicazione all'intervento stesso per l'elevatissimo tasso di recidiva dell'infezione B che andava ad impattare negativamente sull'outcome del paziente. La recidiva B dopo trapianto era la consuetudine, con tassi fino all'85% nei pazienti HBV DNA positivi, andando ad influenzare negativamente la prognosi del paziente per lo sviluppo di un'epatopatia rapidamente progressiva con insufficienza epatica e perdita del *graft* nella gran parte dei casi. Solo nel 1993, con i dati dello studio Europeo multicentrico di Samuel et al. lo scenario è cambiato in maniera significativa (5). Questo studio aveva infatti dimostrato per la prima volta come il rischio di recidiva dell'infezione B fosse correlato sia allo status replicativo al momento del trapianto, che alla severità della malattia (la cirrosi DNA positiva aveva un rischio di recidiva più elevato rispetto alle forme fulminanti) e che la somministrazione prolungata e ad alte dosi di immunoglobuline specifiche anti-HBs (HBIG) era in grado di ridurre in maniera significativa il rischio di recidiva dal 75% al 33%, migliorando peraltro la sopravvivenza dei pazienti che a 3 anni dal trapianto passava dal 53% all'83%.

Da allora, la profilassi con immunoglobuline è diventata il caposaldo nella gestione dei pazienti trapiantati per HBV. Il meccanismo attraverso il quale le immunoglobuline specifiche iperimmuni anti-HBs proteggono nei confronti della re-infezione dell'organo trapiantato da parte del virus B non è del tutto noto; un legame specifico anticorpo-antigene sembra in grado di neutralizzare sia le particelle virali residue circolanti dopo la

rimozione del fegato cirrotico (che rappresenta il maggiore serbatoio del virus), che di neutralizzare il virus rilasciato dai siti di replicazione virale extraepatici.

Diversi studi hanno infatti dimostrato che il virus B sia riscontrabile nel siero, nel fegato e nelle cellule mononucleate del sangue periferico anche dopo molti anni dal trapianto (6-8), supportando la necessità di un utilizzo continuativo della profilassi per HBV dopo il trapianto di fegato.

Un'ulteriore svolta nella cura dei pazienti trapiantati per epatite B è avvenuta con la disponibilità delle tecniche di biologia molecolare per la determinazione della replicazione virale, ma soprattutto con l'avvento a partire dalla fine degli anni '90 dei NUC. L'affinamento delle tecniche di biologia molecolare ha migliorato sia la sensibilità che l'accuratezza della quantizzazione dei livelli viremici di HBV nel siero, permettendo di identificare e misurare anche poche unità virali per millilitro. Tali test diagnostici hanno permesso di definire in maniera più accurata sia il profilo virologico del candidato a trapianto di fegato che di valutare la risposta alla terapia antivirale.

La Lamivudina è stato il primo antivirale orale ad azione diretta disponibile per la cura dei pazienti con infezione cronica B ed è stato anche il primo antivirale impiegato nel post-trapianto per la prevenzione della recidiva B. In ragione della sua capacità di inibire la replicazione virale tale farmaco è stato inizialmente impiegato in monoterapia dopo il trapianto di fegato (9,10). Tuttavia questo approccio non si è rivelato soddisfacente avendo osservato da subito elevati tassi di recidiva B a un anno dal trapianto. La ragione di questo fallimento andava ricercata nella scarsa potenza antivirale e nella bassa barriera genetica alla resistenza della Lamivudina. L'insieme delle due cose faceva sì che nei pazienti con alta viremia e/o trattati per lunghi periodi, il farmaco perdesse di efficacia per l'emergenza di mutanti virali farmaco-resistenti a carico della trascrittasi inversa. L'elevata comparsa di farmaco-resistenza determinava tassi di recidiva virale post-trapianto sino al 50% dei casi, e per tale ragione il suo utilizzo in monoterapia è andato progressivamente a ridursi. Per fronteggiare questo problema diversi studi hanno valutato l'associazione di HBIg e Lamivudina quale profilassi per la recidiva B post-trapianto dimostrando risultati interessanti. Lo studio di Marzano et al. (11), in una coorte di 26 pazienti cirrotici con replicazione virale attiva al trapianto, ha documentato come la combinazione di HBIg e Lamivudina fosse in grado di ridurre significativamente i tassi di recidiva B nel post-trapianto al 4% rispetto al 50% dei controlli.

La successiva disponibilità negli anni 2000 di farmaci antivirali

più potenti e con miglior barriera genetica - i cosiddetti NUCs di terza generazione come Entecavir (ETV), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e Tenofovir Alafenamide (TAF) - ha consolidato l'efficacia dei protocolli di profilassi combinata con HBIg e NUC che, grazie ad un'azione sinergica e ad una migliore tollerabilità, sono attualmente lo standard di cura nel trapianto di fegato per epatite B (12-14).

Tuttavia, la necessità di mantenere indefinitamente una regolare somministrazione di HBIg, unitamente al costo elevato della terapia, ha nel tempo stimolato studi clinici per valutare l'efficacia di protocolli di monoterapia coi soli NUC ad elevata barriera genetica quale profilassi della re-infezione B post-trapianto.

Lo studio di Fung et al. (15) ha valutato l'efficacia della profilassi post-trapianto con ETV in monoterapia in 80 pazienti consecutivi che hanno ricevuto un trapianto di fegato per epatopatia B (cirrosi scompensata 28%, epatite B acuta su cronica 47% e HCC 25%). Al trapianto i livelli mediani di HBV DNA erano di 3,5 log (range: 1,54-8,81) e 21 (26%) pazienti avevano livelli di viremia non rilevabili. Dopo un follow-up mediano di 26 mesi (range: 5-40 mesi), 18 pazienti (22,5%) erano HBsAg positivi sebbene 17 di questi avessero livelli sierici non rilevabili di HBV DNA.

Lo stesso gruppo di Hong Kong, che ha valutato le biopsie epatiche post-trapianto di tutti i pazienti in profilassi col solo NUC, ha dimostrato che nei 36 pazienti HBsAg positivi, ma con HBV DNA non rilevabile al momento della biopsia, non vi era evidenza istologica di epatite HBV-correlata dopo LT (16). Tuttavia, ad oggi, non vi sono dati solidi per stabilire quale debba essere la corretta definizione di recidiva B dopo trapianto e ancora meno quale sia il significato clinico della ri-positivizzazione dell'HBsAg in assenza di HBV DNA sierico circolante. Peraltro, ad oggi mancano dati di studi prospettici che abbiano valutato a lungo termine gli outcome post-trapianto dopo ri-positivizzazione dell'HBsAg in corso di profilassi col solo NUC in ampie coorti di pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori per la prevenzione del rigetto, sia in termini di rischio di progressione del danno epatico che di comparsa "de novo" o di ricorrenza di HCC.

Certamente, la revisione sistematica della letteratura fatta da Cholangitas et al. (13) ha dimostrato come i tassi di recidiva B, con l'impiego della profilassi con HBIg e NUC ad alta barriera, siano significativamente inferiori rispetto alla strategia con HBIg e Lamivudina o NUC ad alta barriera in monoterapia dopo discontinuazione delle HBIg: 1% vs 6,1% vs 3,9%, rispettivamente. La pratica clinica corrente nella profilassi dell'HBV dopo trapianto di fegato, in Italia è stata recentemente descritta da Mar-

zano et al. (17) con una survey nazionale che ha incluso 10.365 pazienti trapiantati di fegato per HBV, in un lasso temporale di 25 anni in 13 centri italiani, dimostrando come la terapia di combinazione HBIg+NUC rimanga la strategia più utilizzata con un'efficacia del 96%.

Anche la più recente metanalisi di Lai et al. (18) che ha incluso 51 studi clinici, ha confermato che la combinazione HBIg+NUC rappresenta il *gold standard* nella prevenzione della recidiva B post-trapianto.

## La definizione ed il management dei pazienti ad alto rischio di recidiva B post-trapianto

Un tema dominante nella prevenzione della ricorrenza virale B dopo trapianto di fegato è rappresentato dalla necessità di mantenere a lungo termine tale profilassi, con la comprensibile preoccupazione circa l'impatto economico e socio-sanitario legato all'elevato costo delle HBIg, all'impiego di significative risorse sanitarie necessarie per il continuo monitoraggio ed al rischio di mancata aderenza da parte del paziente.

Per queste ragioni, numerose linee guida delle più importanti Società Scientifiche in ambito epatologico e trapiantologico hanno definito, sulla base dei dati di evidenza ad oggi disponibili, alcune caratteristiche clinico/virologiche utili per definire le diverse classi di rischio di recidiva B dopo trapianto.

Il riconoscimento di queste categorie è la condizione fondamentale per definire, nel singolo paziente, la migliore strategia di profilassi nell'intento di mantenere un adeguato bilanciamento tra la *policy* di "zero recurrence" e gli importanti aspetti di politica farmaco-economica per l'adeguata gestione delle risorse (19-23).

Nella Tabella 1 sono riportati i fattori clinici e virologici da considerare al momento del trapianto per definire il livello di rischio (alto o basso) di recidiva B nel post-trapianto e le indicazioni circa la profilassi con NUC e HBIg da adottare in base alle indicazioni delle diverse società scientifiche (20-24).

La presenza di livelli rilevabili di HBV DNA al momento del trapianto e/o di un HCC sono unanimemente riconosciute come fattori di rischio elevato per la recidiva B, con la conseguente indicazione fornita da tutte le linee guida di utilizzare indefinitamente una profilassi combinata con HBIg e NUC ad elevata barriera genetica. Tuttavia, la presenza di replicazione virale attiva prima del trapianto è una condizione sempre meno rilevante grazie alla disponibilità dei NUC ad elevata barriera genetica

che consentono l'abbattimento rapido e sostenuto della carica virale nella maggior parte dei pazienti prima del trapianto (25).

Da un punto di vista epidemiologico l'HCC associato alla cirrosi B rimane invece un'indicazione prevalente a trapianto. Infatti, l'impiego di NUC ad elevata barriera genetica, è associato ad un'efficace prevenzione e controllo dello scompenso epatico, ma non elimina il rischio di HCC (26). In una recente analisi monocentrica italiana (27) che ha valutato il cambiamento epidemiologico delle indicazioni a trapianto nel periodo dal 2004 al 2008, il 51,1% (203/397) dei pazienti avevano l'HCC come indicazione al trapianto e tra questi il 19% aveva l'infezione B come eziologia sottostante l'HCC.

L'HCC rappresenta peraltro un tema di discussione nel contesto della recidiva B dopo trapianto in quanto si ritiene che la ricorrenza di HCC nel post-trapianto possa favorire la recidiva virale e viceversa (28). Per tale ragione, nel *setting* del trapianto per HCC da virus B è fondamentale minimizzare il rischio di recidiva B attraverso l'impiego della profilassi con la combinazione HBIg+NUC.

Un altro tema molto dibattuto è quello del trapianto di fegato nei pazienti con epatite Delta. L'epatite Delta rappresenta la forma più severa di epatite virale con elevati tassi di progressione verso la cirrosi con ipertensione portale, scompenso ascitico e HCC. Spesso questi pazienti hanno una malattia avanzata che li porta a valutazione trapiantologica anche in giovane età. Il virus dell'epatite Delta (HDV) è un virus difettivo che non è in grado di produrre le proprie proteine e si affida al virus B per la sua replicazione e trasmissione, per tale ragione questa infezione è sempre associata alla presenza di HBV e può presentarsi come co-infezione con HBV o come superinfezione. Poiché l'HDV utilizza la polimerasi dell'ospite per la replicazione, gli inibitori della polimerasi dell'HBV non sono efficaci contro di esso.

Fino a poco tempo fa la sola terapia disponibile (sebbene *off label*) era l'interferone alfa peghilato, che tuttavia era gravato da bassi tassi di risposta virologica sostenuta (circa il 25% dopo un anno di trattamento) e da effetti collaterali significativi. Solo recentemente EMA ha approvato un nuovo farmaco in grado di bloccare l'ingresso del virus negli epatociti (Bulevirtide), da usare in associazione ai NUC, in grado di ottenere tassi elevati di risposta virologica e biochimica cui si associa un significativo miglioramento della funzione epatica (29).

Tuttavia ancora oggi per molti pazienti con epatite Delta il trapianto di fegato rimane l'unica opzione terapeutica proponibile. Proprio in questi soggetti la re-infezione B post-trapianto è un risultato indesiderabile per il fatto che alla ripo-

**Tabella I.** Fattori clinici e virologici da considerare al momento del trapianto di fegato per definire sia il livello di rischio di recidiva di HBV nel post-trapianto che le indicazioni circa la profilassi con NUC e HBIg da adottare nel post-trapianto.

LINEE GUIDA	RISCHIO ELEVATO	RISCHIO BASSO
<b>APASL 2015</b> (20)	HBV DNA positivo HCC Co-infezione con HIV o HDV Presenza di mutanti virali resistenti ai NUC Scarsa aderenza ai NUC  <b>Profilassi con la combinazione di HBIg e NUC a elevata barriera genetica. Dopo 12 mesi dal trapianto le HBIg possono essere sospese</b>	HBV DNA negativo  <b>Monoterapia con NUC a elevata barriera genetica mantenuta indefinitamente</b>
<b>AASLD 2018</b> (23)	Livelli elevati di HBV DNA Presenza di mutanti virali resistenti ai NUC Co-infezione con HIV o HDV Dubbia aderenza ai NUC  <b>Profilassi con la combinazione di HBIg e NUC a elevata barriera genetica</b>	HBV DNA negativo (o <100 UI/mL) e assenza di mutanti virali resistenti ai NUC  <b>No HBIg, o HBIg solo per la prima settimana post-trapianto mantenendo indefinitamente la monoterapia con NUC a elevata barriera genetica</b>
<b>AISF 2017</b> (22)	Livelli di HBV DNA elevati HBeAg positività HCC Coinfezione con HIV Presenza di mutanti virali resistenti ai NUC Scarsa aderenza ai NUC  <b>Profilassi a tempo indefinito con la combinazione di basse dosi di HBIg e NUC a elevata barriera genetica</b>	HBV DNA negativo  <b>Profilassi a tempo indefinito con la combinazione di basse dosi di HBIg e NUC a elevata barriera genetica</b>
<b>EASL 2017</b> (21)	HBV DNA positivo HBeAg positività HCC Co-infezione con HIV o HDV  <b>Profilassi indefinita con combinazione di HBIg e NUC a elevata barriera genetica</b>	HBV DNA negativo  <b>No HBIg, o HBIg per un periodo di breve durata nel post-trapianto mantenendo indefinitamente la monoterapia con NUC a elevata barriera genetica</b>
<b>ELITA 2020</b> (24)	HBV DNA positivo ACLF da HBV  <b>NUC a elevata barriera genetica in combinazione con HBIg per almeno 1 anno dopo la negativizzazione dell'HBV DNA</b>	HBV DNA negativo  <b>No HBIg, o HBIg solo per la prima settimana post-trapianto mantenendo indefinitamente la monoterapia con NUC a elevata barriera genetica (preferibilmente all'interno di studi clinici)</b>
<b>ELITA 2020</b> (24)	Popolazioni Speciali HCC --- <b>Profilassi sul rischio virologico come nei pazienti senza HCC</b> Pazienti con scarsa aderenza o con co-infezione HDV --- <b>Profilassi a tempo indefinito con HBIg e NUC a elevata barriera genetica</b>	

NUC: analoghi nucleos(t)idici; HBIg: immunoglobuline anti Epatite B

sitivizzazione dell'HBsAg si associa invariabilmente anche il ritorno dell'infezione Delta. Questo evento, in assenza di terapie efficaci per il controllo della replicazione di HDV, determinerebbe un rischio elevato di danno epatico progressivo anche verso lo scompenso acuto. Per queste ragioni l'epatite Delta è considerata un fattore di rischio elevato nella maggior parte delle linee guida, tanto da giustificare l'adozione di strategie di profilassi *long-term* con HBIg e NUC in questa tipologia di pazienti.

L'inclusione, in alcuni contesti, del virus Delta nei fattori di basso rischio per la recidiva B dopo trapianto, potrebbe essere legata alla differente percezione epidemiologica dell'infezione da HDV in alcune aree geografiche. È però vero che la prevalenza di questo virus nei Paesi del bacino del Mediterraneo ed in Italia rimane elevata, anche a causa dell'immigrazione di pazienti provenienti da Paesi ad elevata endemia, e rappresenta un'importante indicazione a trapianto (30).

Un ultimo punto importante nella definizione del rischio di recidiva è rappresentato dalla presenza di mutanti virali farmaco-resistenti. Questo problema dovrebbe essere oggi in Italia meno cogente per l'impiego universale nel pre-trapianto dei NUC ad elevata barriera genetica capaci di ottenere una soppressione della replicazione virale nella totalità dei casi nel pre-trapianto. Tuttavia non è del tutto noto quale possa essere il ruolo delle varianti virali potenzialmente presenti ma non identificabili nel siero con le attuali tecniche di biologia molecolare o sul tessuto epatico con analisi di sequenziamento diretto del cccDNA o del virus integrato negli epatociti.

In conclusione, solo la corretta identificazione dei fattori di rischio per recidiva di HBV post-trapianto, associata all'avvio della corretta strategia di profilassi post-trapianto, permette di massimizzare i risultati clinici e farmaco-economici del trapianto di fegato nel contesto dell'epatite B, scegliendo in ogni singolo paziente la migliore terapia disponibile al fine di ridurre quanto più possibile il rischio di recidiva B. Sicuramente nei contesti cosiddetti ad "alto rischio" in accordo alle linee guida la profilassi dell'epatite B dopo trapianto di fegato deve continuare ad essere fatta con la combinazione di NUC e HBIg, mentre in quelli a "basso rischio", può essere adottata una strategia di profilassi col solo NUC ad alta barriera con l'intento però di continuare a raccogliere dati prospettici per meglio comprendere le variabili clinico/virologiche e le interazioni ospite-virus che possono influenzare la recidiva B post-trapianto.

## Bibliografia

1. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287–296.
2. Angelico M, Cillo U, Fagioli S, Gasbarrini A, Gavrila C, Marianelli T, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis* 2011;43:155–164.
3. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127–143.
4. Di Paolo D, Tisone G, Piccolo P, Lenci I, Zazza S, Angelico M. Low-dose hepatitis B immunoglobulin given "on demand" in combination with lamivudine: a highly cost-effective approach to prevent recurrent hepatitis B virus infection in the long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1203–1208.
5. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842–1847.
6. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003;38:86–95.
7. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl* 2011;17:955–962.
8. Lau KCK, Osiowy C, Giles E, Lusina B, van Marle G, Burak KW, et al. Deep sequencing shows low-level oncogenic hepatitis B virus variants persists post-liver transplant despite potent anti-HBV prophylaxis. *J Viral Hepat* 2018;25:724–732.
9. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multi-center United States- Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424–432.
10. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000;70:809–815.
11. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903–910.
12. Orfanidou A, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: Current concep-

- ts. *Liver Int* 2021;41:1448–1461.
13. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13:353–362.
  14. Beckebaum S, Herzer K, Bauhofer A, Gelson W, De Simone P, de Man R, et al. Recurrence of Hepatitis B Infection in Liver Transplant Patients Receiving Long-Term Hepatitis B Immunoglobulin Prophylaxis. *Ann Transplant* 2018;23:789–801.
  15. Fung J, Cheung C, Chan S-C, Yuen M-F, Chok KSH, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219.
  16. Fung J, Lo R, Chan S-C, Chok K, Wong T, Sharr W, et al. Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone. *Liver Transpl* 2015;21:1504–1510.
  17. Marzano A, Andreone P, Boccagni P, Burra P, Caneschi F, Conoscitore PF, et al. Prevalent use of combined prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation in Italy: results of a national survey in a large cohort. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018;64:1–9.
  18. Lai Q, Mennini G, Giovanardi F, Rossi M, Giannini EG. Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2021;e13575.
  19. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005;11:402–409.
  20. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1–98.
  21. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398.
  22. Burra P, Belli LS, Ginanni Corradini S, Volpes R, Marzioni M, Giannini E, et al. Common issues in the management of patients in the waiting list and after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2017;49:241–253.
  23. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560–1599.
  24. Duvoux C, Belli LS, Fung J, et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(5):583–605.
  25. Goel A, Rungta S, Verma P, Verma A, Verma AN, Rai P, et al. Viral suppression is comparable with 0.5 mg and 1.0 mg daily doses of entecavir in treatment-naïve HBV-related decompensated cirrhosis. *Antivir Ther* 2020;25:267–273.
  26. Papatheodoridis GV, Chan HL-Y, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
  27. Brancaccio G, Vitale A, Signoriello G, Gaeta GB, Cillo U. Changing indications for liver transplant: slow decline of hepatitis viruses in Italy. *Infect Dis (Lond)* 2020;52:557–562.
  28. Viganò M, Bhoori S, Lampertico P, Donato MF, Iavarone M, Grossi G, et al. Extended survival of patients with persistently suppressed hepatitis B transplanted for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015;35(9):2187–93.
  29. Degasperis E, Anolli MP, Lampertico P. Bulevirtide for patients with compensated chronic hepatitis delta: A review. *Liver Int* 2022 Aug 9. doi: 10.1111/liv.15389. Online ahead of print.
  30. Caviglia GP, Martini S, Ciancio A, Niro GA, Olivero A, Fontana R, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *J Adv Res* 2021;33:183–187.

# IMMUNOHBs

IMMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-EPATITE B – USO INTRAMUSCOLARE

## 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMMUNOHBs 180 UI/ml Soluzione iniettabile  
IMMUNOHBs 1000 UI/3 ml Soluzione iniettabile

## 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-epatite B.

	IMMUNOHBs 180 UI/ml	IMMUNOHBs 1000 UI/3 ml
Proteine umane	100-180 g/l	100-180 g/l
di cui immunoglobuline umane (IgG) non inferiori al	90%	90%
anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) non inferiori a	180 UI/ml 180 UI in flaconcino da 1 ml 540 UI in flaconcino da 3 ml	334 UI/ml 1000 UI in siringa pre-riempita da 3 ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG:

IgG1 63,7%  
IgG2 31,8%  
IgG3 3,3%  
IgG4 1,2%

Massimo contenuto di IgA: 300 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 3,9 mg di sodio per il flaconcino da 1 ml e 11,7 mg di sodio per il flaconcino e la siringa pre-riempita da 3 ml.

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

## 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

La soluzione è trasparente e incolore o giallo pallido o bruno chiaro; durante la conservazione possono presentarsi una leggera opalescenza o una piccola quantità di particelle in sospensione.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B. Deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di un adeguato agente virostatico, se appropriato, come standard nella profilassi delle re-infezioni da epatite B.
- Immunoprofilassi dell'epatite B:
  - In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto).
  - In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace.
  - Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B.
  - In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.

Devono essere prese in considerazione altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato delle immunoglobuline anti-epatite B per uso intramuscolare.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Profilassi delle recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B.

#### Adulti

2000 UI ogni 15 giorni.

Questa posologia deve essere modificata nel trattamento a lungo termine per garantire il mantenimento dei livelli sierici di anticorpi anti-HBsAg sopra la soglia di 100 UI/l nei pazienti HBV-DNA negativi e sopra 500 UI/l nei pazienti HBV-DNA positivi.

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sull'efficacia nella popolazione pediatrica per questa indicazione terapeutica.

### Immunoprofilassi dell'epatite B

- Profilassi dell'epatite B in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati:  
almeno 500 UI, in base all'intensità dell'esposizione, il prima possibile dopo l'esposizione, e preferibilmente entro 24-72 ore.
- Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi:  
8-12 UI/kg fino ad un massimo di 500 UI, ogni 2 mesi fino al verificarsi della sieroconversione conseguente alla vaccinazione.
- Prevenzione dell'epatite B nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B, alla nascita o prima possibile dopo la nascita:  
30-100 UI/kg. Può essere necessario ripetere la somministrazione delle immunoglobuline anti-epatite B fino alla sieroconversione conseguente alla vaccinazione.

In tutte queste situazioni, la vaccinazione contro il virus dell'epatite B è fortemente raccomandata. La prima dose del vaccino e le immunoglobuline umane anti-epatite B possono essere iniettate lo stesso giorno, però in siti differenti. In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua può essere presa in considerazione la somministrazione di 500 UI negli adulti e 8 UI/kg nei bambini, ogni 2 mesi; si considera che un titolo anticorpale protettivo minimo sia di 10 mUI/ml.

Devono essere presi in considerazione anche la dose e lo schema posologico per l'impiego delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare raccomandati in altre linee guida ufficiali.

### Modo di somministrazione

IMMUNOHBs deve essere somministrato per via intramuscolare.

Se è necessaria una dose elevata (> 2 ml per i bambini o > 5 ml per gli adulti), si raccomanda di somministrarla in dosi suddivise in differenti sedi.

Quando è necessaria una vaccinazione concomitante, le immunoglobuline ed il vaccino devono essere somministrati in due siti differenti.

Attenzione: l'iniezione deve avvenire dopo essersi accertati di non essere penetrati in un vaso sanguigno.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. IMMUNOHBs non deve essere somministrato per via intravascolare.

IMMUNOHBs non deve essere somministrato per via intramuscolare in caso di trombocitopenia grave e in altri disturbi dell'emostasi.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Tracciabilità

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

Assicurarsi che IMMUNOHBs non sia iniettato in un vaso sanguigno, a causa del rischio di shock.

Se il ricevente è un portatore di HBsAg, non ci sono vantaggi nella somministrazione di questo prodotto.

### Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare.

IMMUNOHBs contiene piccole quantità di IgA. Individui che hanno un deficit di IgA possono potenzialmente sviluppare anticorpi anti-IgA e possono avere reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di componenti del sangue che contengono IgA. Il medico deve quindi valutare il beneficio del trattamento con IMMUNOHBs contro il potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, le immunoglobuline anti-epatite B possono indurre una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con le immunoglobuline umane.

I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni di ipersensibilità quali orticaria, orticaria generalizzata, senso di oppressione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla gravità dell'effetto collaterale.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere seguito il trattamento medico standard per lo shock.

## Tromboembolismo

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi inclusi infarto del miocardio, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono stati associati all'uso di immunoglobuline. Sebbene non siano stati osservati eventi tromboembolici con IMMUNOHBs, i pazienti devono essere sufficientemente idratati prima dell'uso di immunoglobuline. Si deve usare cautela in pazienti con preesistenti fattori di rischio per eventi trombotici (come ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattie vascolari o episodi trombotici, disturbi trombofilici congeniti o acquisiti, prolungati periodi di immobilizzazione, grave ipovolemia, patologie che aumentano la viscosità ematica).

I pazienti devono essere informati sui primi sintomi di eventi tromboembolici, inclusi respiro affannoso, dolore e gonfiore di un arto, deficit neurologici focali e dolore toracico e devono essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico in caso di insorgenza dei sintomi.

### Informazioni importanti sugli eccipienti

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 3,9 mg di sodio per il flaconcino da 1 ml e 11,7 mg di sodio per il flaconcino e la siringa pre-riempita da 3 ml, equivalenti rispettivamente allo 0,19% e allo 0,58% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### Interferenze con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei diversi anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare risultati falsamente positivi dei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, es. A, B, D può interferire con alcune analisi sierologiche per gli anticorpi dei globuli rossi, ad esempio il test dell'antiglobulina (test di Coombs).

### Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

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

Le misure adottate possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. C'è una esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A e del parvovirus B19 con le immunoglobuline e si può presumere che il contenuto di anticorpi apporti un importante contributo alla sicurezza virale.

È fortemente raccomandato che ogni volta che si somministra IMMUNOHBs ad un paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

### Popolazione pediatrica

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Vaccini a virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può interferire con lo sviluppo di una risposta immunitaria ai vaccini a base di virus vivi attenuati come la rosolia, la parotite, il morbillo e la varicella per un periodo che può durare fino a 3 mesi. Dopo la somministrazione di questo prodotto deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi prima di procedere a vaccinazioni con vaccini a base di virus vivi attenuati.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B devono essere somministrate tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con vaccini a virus vivi attenuati; nel caso in cui la somministrazione di immunoglobuline umane anti-epatite B sia necessaria entro tre o quattro settimane dalla vaccinazione, una rivaccinazione deve essere fatta tre mesi dopo la somministrazione delle immunoglobuline umane anti-epatite B.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi specifici d'interazione nella popolazione pediatrica.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela in donne in gravidanza.

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

### Allattamento

La sicurezza di questo medicinale nell'allattamento al seno non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela in madri che allattano. Le immunoglobuline sono escrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato da patogeni che hanno una via di ingresso attraverso le mucose.

### Fertilità

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

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

IMMUNOHBs non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Si possono verificare le seguenti reazioni avverse, come avviene per tutte le immunoglobuline normali umane somministrate per via intramuscolare:

occasionalmente possono verificarsi reazioni avverse come brividi, mal di testa, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione sanguigna e moderata lombalgia.

Le immunoglobuline normali umane possono raramente causare un improvviso calo della pressione sanguigna e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità alla precedente somministrazione.

Reazioni locali nel sito di iniezione: possono verificarsi frequentemente gonfiore, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore locale, prurito, ecchimosi ed eruzione cutanea.

##### Elenco delle reazioni avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e livello termine preferito (PT) secondo MedDRA e include reazioni avverse che si verificano con le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare. Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza delle reazioni avverse derivanti da studi clinici.

I dati seguenti sono in linea con il profilo di sicurezza delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare e confermati dall'esperienza acquisita a seguito dell'immissione in commercio; dal momento che la segnalazione di reazioni avverse dopo la commercializzazione è volontaria e proviene da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile fare una stima affidabile della frequenza di queste reazioni.

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetto indesiderato</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, Shock anafilattico	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
	Vomito	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee, Eritema, Prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, Malessere, Brividi	Non nota
	Nella sede di iniezione: dolore	Non comune
	Nella sede di iniezione: gonfiore, eritema, indurimento, calore, prurito, rash, pizzicore	Non nota

Per le informazioni relative alla sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

##### Popolazione pediatrica

Sebbene non siano disponibili dati specifici sulla popolazione pediatrica, non ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano diverse rispetto a quelle della popolazione adulta.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

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

## 4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze del sovradosaggio non sono conosciute.

---

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

---

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline;

- Immunoglobulina umana anti-epatite B; codice ATC: J06BB04.

Le immunoglobuline anti-epatite B contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un contenuto particolarmente alto di anticorpi contro gli antigeni di superficie dell'epatite B (HBs).

Uno studio condotto in pazienti HBsAg negativi sottoposti a trapianto di fegato in seguito ad infezione da HBV, ha dimostrato l'efficacia di IMMUNOHBs nel mantenere i livelli di anticorpi anti-HBs al di sopra di 100 UI/l. In questo studio IMMUNOHBs è stato somministrato alle dosi di 2000 - 2160 UI (a seconda della confezione utilizzata), ogni 15 giorni per un periodo di sei mesi.

La media dei livelli degli anticorpi anti-HBs, misurati prima di ciascuna delle 12 somministrazioni, è stata ben al di sopra della soglia considerata (390 UI/l per la concentrazione 334 UI/ml, con un livello minimo di 109 UI/l, e 403 UI/l per quella 180 UI/ml, con un livello minimo di 106 UI/l).

Popolazione pediatrica

I dati pubblicati relativi a studi di efficacia e sicurezza non hanno rilevato differenze maggiori tra adulti e bambini affetti dalla stessa patologia.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare sono biodisponibili nella circolazione del ricevente dopo una latenza di 2-3 giorni.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B hanno un'emivita di circa 3-4 settimane. Questa emivita può variare da paziente a paziente.

Le IgG ed i complessi di IgG sono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali dell'organismo umano. Inoltre, dato che negli studi su animali la somministrazione di immunoglobuline può portare alla formazione di anticorpi, i dati sulla sicurezza preclinica sono limitati. Comunque, i pochi studi su animali non hanno mostrato rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di tossicità acuta e subacuta.

---

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

---

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina, Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni. Una volta aperto il contenitore, il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola in cartone contenente:

un flaconcino in vetro bianco neutro di tipo I con tappo perforabile in elastomero, di gomma alobutilica, o una siringa pre-riempita in vetro neutro con ago presaldato e guarnizione del pistone in alobutile.

- Flaconcino con 1 ml di soluzione contenente 180 UI
- Flaconcino con 3 ml di soluzione contenenti 540 UI
- Siringa pre-riempita con 3 ml di soluzione contenenti 1000 UI

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Flaconcini: rimuovere la protezione centrale sopra il tappo di gomma ed aspirare la soluzione iniettabile con una

siringa per iniezione. Sostituire l'ago della siringa ed iniettare.

Una volta che la soluzione è stata aspirata nella siringa, il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

Siringa pre-riempita: avvitare l'asta dello stantuffo ed iniettare.

Il colore può variare da incolore a giallo pallido fino a bruno chiaro. Non usare soluzioni che si presentano torbide o con depositi.

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

---

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

---

## 8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

---

IMMUNOHBs "180 UI/ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino 1 ml AIC n° 025653015

IMMUNOHBs "540 UI/3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino da 3 ml AIC n° 025653027

IMMUNOHBs "1000 UI/3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 siringa pre-riempita da 3 ml AIC n° 025653054

---

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

---

Prima autorizzazione: Luglio 1985 / Rinnovo: Giugno 2010

---

## 10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

---

Dicembre 2019

### **IMMUNOHBs 180 UI/1ml**

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare flaconcino da 180 UI/1 ml

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (IVA esclusa): 109,39 EURO

Prezzo SSN: 108,73 EURO

Classificazione ai fini della fornitura: RR

### **IMMUNOHBs 540 UI/3 ml**

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare flaconcino da 540 UI/3 ml

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo al pubblico (IVA esclusa): 383,16 EURO

Prezzo SSN: 380,86 EURO

Classificazione ai fini della fornitura: RR

### **IMMUNOHBs 1000 UI/3ml**

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory (IVA esclusa): 327,19 EURO

Prezzo al pubblico (IVA esclusa): 540,00 EURO

Classificazione ai fini della fornitura: RR



IL MEZZO È STATO REALIZZATO PER KEDRION

**KEDRION**  
B I O P H A R M A

---