

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un ml contiene:

Immunoglobulina umana normale..... 50 mg
(di cui almeno il 97% è IgG pura)

Ogni flacone da 10 ml contiene: 0,5 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flacone da 50 ml contiene: 2,5 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flacone da 100 ml contiene: 5 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flacone da 200 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flacone da 400 ml contiene: 20 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione percentuale delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Il livello minimo di IgG anti-morbillo è 4,5 UI/ml.

Il massimo contenuto in IgA è 50 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori.

Eccipienti con effetti noti:

Un ml contiene 50 mg di D-sorbitolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro.

Flebogamma DIF è isotonico, con osmolalità da 240 a 370 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

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

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

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo per adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) suscettibili nei quali l'immunizzazione attiva è controindicata o non è consigliata.

Devono essere considerate anche le raccomandazioni ufficiali sull'uso di immunoglobuline umane per via endovenosa nella profilassi pre-/post-esposizione e nell'immunizzazione attiva per il morbillo.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain Barré.
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (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 uno specialista 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 un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

I regimi posologici di seguito riportati sono indicativi.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria.

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

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

È necessario misurare ed accertare le concentrazioni minime di IgG congiuntamente all'incidenza dell'infezione. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, potrebbe essere necessario l'aumento della dose e puntare a concentrazioni minime più alte.

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

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

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

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo

Profilassi post-esposizione

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

Se un paziente con PID/SID è stato esposto al morbillo e riceve regolarmente infusioni di IVIg, deve essere considerata la somministrazione di una dose supplementare di IVIg non appena possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione. Una dose di 0,4 g/kg deve fornire un livello sierico > 240 mUI/ml di anticorpi anti-morbillo per almeno 2 settimane.

Profilassi pre-esposizione

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

Immunomodulazione in:

Trombocitopenia Immune Primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8 - 1 g/kg il giorno 1, somministrazione che può essere ripetuta una volta entro 3 giorni.
- 0,4 g/kg ogni giorno per 2-5 giorni. Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

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

Malattia di Kawasaki

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

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

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

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

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

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

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

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

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

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

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza delle infusioni
Terapia sostitutiva:		
Sindromi da immunodeficienza primaria	Dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 - 0,8 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite al paragrafo 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo:		
Profilassi post-esposizione in pazienti suscettibili	0,4 g/kg	Non appena possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione, eventualmente da ripetersi una volta dopo 2 settimane per mantenere il livello sierico di anticorpi anti-morbillo > 240 mUI/ml
Profilassi post-esposizione in pazienti con 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 con PID/SID	0,53 g/kg	Se un paziente riceve una dose di mantenimento inferiore a 0,53 g/kg ogni 3 - 4 settimane, la dose deve essere aumentata una volta ad almeno 0,53 g/kg
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia Immune Primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/die	il giorno 1, con possibilità di ripetizione una volta entro 3 giorni per 2 - 5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/kg	in una sola dose in associazione con acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nell'arco di 2 - 5 giorni ogni 3 settimane in dosi frazionate nell'arco di 1 - 2 giorni

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

Popolazione pediatrica

Flebogamma DIF 50 mg/ml è controindicato nei bambini da 0 a 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Dal momento che la posologia per ogni indicazione viene data in base al peso corporeo e deve essere aggiustata in base al risultato clinico delle sopramenzionate condizioni, la posologia nei bambini e negli adolescenti (2-18) non è differente da quella degli adulti.

Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze per richiedere un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Flebogamma DIF 50 mg/ml deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,01 - 0,02 ml/kg/minuto per i primi trenta minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 0,1 ml/kg/minuto.

4.3 Controindicazioni

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

Intolleranza ereditaria al fruttosio (vedere il paragrafo 4.4).

Nei neonati e nei bambini piccoli (0-2 anni) l'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) potrebbe non essere stata ancora diagnosticata e in tali soggetti l'assunzione di questo medicinale potrebbe essere fatale. Perciò neonati e bambini piccoli non devono ricevere questo medicinale.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sorbitolo

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Tracciabilità

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

Precauzioni per l'uso

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale somministrando dapprima il prodotto lentamente (ad una velocità iniziale di 0,01 – 0,02 ml/kg/min)
- siano attentamente monitorati per vedere eventuali sintomi durante il periodo d'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti provenienti da un altro prodotto IVIg o per i quali sia trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione, devono essere monitorati durante la prima infusione e nella prima ora successiva in un ambiente sanitario controllato, per rilevare potenziali reazioni avverse e per assicurare che il trattamento di emergenza possa essere somministrato immediatamente se insorgono problemi. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- monitoraggio della diuresi
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- evitare l'utilizzo concomitante di diuretici dell'ansa (vedere 4.5).

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

Reazione correlata a infusione

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

Le reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente

- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o quando è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione
- nei pazienti con infezione attiva o infiammazione cronica sottostante

Ipersensibilità

Le reazioni d'ipersensibilità sono rare.

Anafilassi può svilupparsi in pazienti:

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

In caso di shock, è necessario adottare il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

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

In pazienti a rischio tromboembolico, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità d'infusione e alla dose minima praticabile.

Insufficienza renale acuta

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

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

Sebbene gli episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti prodotti IVIg autorizzati, contenenti vari eccipienti quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, va considerata l'opportunità di utilizzare prodotti IVIg che non contengano questi eccipienti. Flebogamma DIF non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Sindrome di Meningite Asettica (AMS)

AMS si è manifestata in associazione con trattamento di IVIg. La sindrome di solito inizia entro poche ore fino ai 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebro-spinale (LCS) sono spesso positivi con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, prevalentemente della serie granulocitaria e livelli elevati di proteine, fino a diverse centinaia di mg/dl.

La meningite asettica può verificarsi più frequentemente in associazione con alte dosi (2 g/kg) di IVIg.

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

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

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere gruppi di anticorpi del sangue che possono agire da emolitici ed indurre *in vivo* il rivestimento dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, emolisi. L'anemia emolitica si può sviluppare in seguito a terapia di IVIg dovuta all'aumentato sequestro di globuli rossi. I soggetti che ricevono delle IVIg devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/leucopenia

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

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

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

Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, il transitorio incremento dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue di un paziente può condurre a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi ad antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, ad esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test diretto di Coombs).

Agenti trasmissibili

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

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

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

È fortemente raccomandato che, ogni qualvolta sia somministrato Flebogamma DIF ad un paziente, il nome ed il numero di lotto del prodotto siano registrati per mantenere un legame tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 7,35 mg di sodio per 100 ml, equivalente allo 0,37% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

Quando si somministra Flebogamma DIF a pazienti pediatrici, si raccomanda di eseguire il monitoraggio dei parametri vitali del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo minimo di 6 settimane e un periodo massimo di 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale, deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, tale compromissione può persistere fino ad 1 anno. Pertanto è necessario controllare lo stato degli anticorpi nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse interazioni elencate per gli adulti possano presentarsi anche nei bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale non è stata stabilita per l'uso in gravidanza in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza. È stato dimostrato che le IVIg attraversano la placenta, in misura maggiore durante il terzo trimestre.

L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono previsti effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

La sicurezza di questo medicinale per l'uso in donne che allattano con latte materno non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne che allattano con latte materno. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno umano. Non si ritiene che possano causare effetti negativi su neonati/lattanti.

Fertilità

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

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

La capacità di guidare e usare macchinari può essere compromessa da alcune reazioni avverse associate all'uso di Flebogamma DIF, quali capogiro. I pazienti che hanno reazioni avverse durante il trattamento dovranno attendere che tali reazioni terminino, prima di guidare o usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

- brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili, specialmente nei pazienti che possiedono gruppi sanguigni A, B, e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede una trasfusione
- (raramente) un brusco abbassamento della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità ad una precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venose profonde
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di aumento del livello sierico di creatinina e/o comparsa di insufficienza renale acuta
- casi di danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Per informazioni sulla sicurezza riguardo gli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Tabella degli eventi avversi

La tabella presentata di seguito è in accordo alla Classificazione sistemica organica MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state determinate secondo la seguente convenzione:

- molto comune ($\geq 1/10$)
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Fonte del database della sicurezza derivante da studi clinici e da studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione in un totale di 128 pazienti esposti a Flebogamma DIF 50 mg/mL (per un totale di 1318 infusioni)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Non comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune	Raro
Disturbi psichiatrici	Comportamento anormale	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Non comune	Raro
	Cefalea	Molto comune	Comune
	Capogiro	Comune	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune	Comune
	Disturbo cardiovascolare	Non comune	Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Patologie vascolari	Ipertensione	Comune	Non comune
	Ipertensione diastolica	Comune	Non comune
	Ipertensione sistolica	Non comune	Non comune
	Ipotensione	Comune	Comune
	Ipotensione diastolica	Comune	Comune
	Fluttuazioni della pressione sanguigna	Non comune	Raro
	Vampate	Non comune	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite	Comune	Non comune
	Dispnea	Non comune	Raro
	Asma	Non comune	Raro
	Epistassi	Non comune	Raro
	Tosse produttiva	Non comune	Non comune
	Tosse	Non comune	Raro
	Sibilo	Comune	Non comune
	Dolore della laringe	Non comune	Raro
	Fastidio nasale	Non comune	Raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune	Non comune
	Vomito	Comune	Non comune
	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune	Non comune
	Dolori addominali	Comune	Non comune
	Nausea	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash con prurito	Non comune	Non comune
	Dermatite da contatto	Non comune	Raro
	Orticaria	Comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune	Raro
	Iperidrosi	Non comune	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune	Non comune
	Mialgia	Comune	Non comune
	Dolore dorsale	Comune	Non comune
	Dolore al collo	Non comune	Raro
	Dolore alle estremità	Non comune	Raro
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro
Patologie renali e urinarie	Ritenzione di urina	Non comune	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Comune
	Dolore toracico	Non comune	Raro
	Edema periferico	Non comune	Raro
	Brividi	Comune	Non comune
	Brividi febbrili	Comune	Non comune
	Dolore	Comune	Non comune
	Astenia	Non comune	Raro
	Reazione nel sito d'iniezione	Comune	Non comune
	Eritema nel sito d'infusione	Non comune	Raro
	Stravasamento nel sito d'infusione	Non comune	Raro
	Prurito nel sito d'iniezione	Non comune	Raro
	Infiammazione nel sito d'infusione	Non comune	Raro
	Gonfiore nel sito d'iniezione	Non comune	Raro
	Edema nel sito d'iniezione	Non comune	Raro
	Dolore nel sito d'infusione	Non comune	Raro
Dolore nel sito d'iniezione	Non comune	Raro	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Esami diagnostici	Aumento della pressione arteriosa	Non comune	Raro
	Aumento della pressione sistolica	Comune	Non comune
	Diminuzione della pressione sistolica	Non comune	Non comune
	Aumento della temperatura corporea	Comune	Non comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune	Raro
	Test di Coombs positivo	Comune	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse post-marketing segnalate con maggiore frequenza da quando il medicinale è stato autorizzato per entrambe le concentrazioni sono state: dolore toracico, vampate, aumento e diminuzione della pressione arteriosa, malessere, dispnea, nausea, vomito, piressia, dolore dorsale, cefalea e brividi.

Popolazione pediatrica

Sono stati valutati i risultati di sicurezza per i 29 pazienti pediatrici (quelli ≤ 17 anni) inclusi negli studi nella Sindrome da Immunodeficienza Primaria (PID). È stato osservato che la percentuale di cefalea, piressia, tachicardia e ipotensione nei bambini è più elevata rispetto a quella rilevata negli adulti. La valutazione dei parametri vitali negli studi clinici condotti nella popolazione pediatrica non ha indicato alcun pattern di alterazioni clinicamente rilevanti.

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 portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi lattanti, pazienti anziani o pazienti con compromissione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Informazioni sul sovradosaggio nei bambini non sono state stabilite con Flebogamma DIF. Tuttavia, come nella popolazione adulta, il sovradosaggio può portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità, come con qualsiasi altra immunoglobulina endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Solitamente è preparata da pool di plasma ottenuto da non meno di 1.000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è proporzionale a quella del plasma umano nativo.

Dosi adeguate di questo prodotto medicinale consentono di riportare a valori normali dei livelli di immunoglobulina G abnormemente bassi.

Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è del tutto chiaro, ma include effetti immunomodulatori. In una sperimentazione clinica su pazienti con ITP cronica è stato raggiunto un aumento significativo del livello medio delle piastrine (64.000/ μ l), sebbene non siano stati raggiunti i livelli normali.

Sono stati effettuati tre studi clinici con Flebogamma DIF, due per la terapia di sostituzione su pazienti con immunodeficienza primaria (uno sia in adulti che in bambini sopra i 10 anni e un altro in bambini di età compresa tra 2 e 16 anni) e un altro per l'immunomodulazione in pazienti adulti con porpora trombocitopenica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Flebogamma DIF 50 mg/ml ha un'emivita di circa 30 – 32 giorni. Questa emivita può variare da paziente a paziente, soprattutto nell'immunodeficienza primaria.

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

Popolazione pediatrica

Non si prevedono differenti proprietà farmacocinetiche nella popolazione pediatrica.

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo (vedere riferimenti)

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti suscettibili riguardo alla *Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml soddisfa la soglia minima della specifica della potenza anticorpale anti-morbillo di 0,36 volte lo standard del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologia si basa sui calcoli farmacocinetici, che tengono in considerazione peso corporeo, volemia ed emivita delle immunoglobuline. Questi calcoli prevedono un:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose singola sono stati condotti su ratti e topi. L'assenza di mortalità negli studi non clinici condotti con Flebogamma DIF con dosi fino a 2500 mg/kg, unitamente all'assenza di qualsiasi reazione avversa evidente a carico dell'apparato respiratorio, circolatorio e del sistema nervoso centrale degli animali trattati, sono a supporto della sicurezza di Flebogamma DIF.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità sono impraticabili a causa dell'induzione e dell'interferenza degli anticorpi. Gli effetti del prodotto sul sistema immunitario del neonato non sono stati studiati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

D-sorbitolo

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali né con altri prodotti a base di IVIg.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml o 400 ml di soluzione in flacone (vetro tipo II) con tappo (gomma clorobutilica).

Confezione: 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente (non oltre 30 °C) prima dell'uso.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo pallido. Le soluzioni torbide o con sedimenti non devono essere usate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spagna

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

EU/1/07/404/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

Un ml contiene:

Immunoglobulina umana normale.....100 mg
(di cui almeno il 97% è IgG pura)

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

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

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

Distribuzione percentuale delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

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

Il massimo contenuto in IgA è 100 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori.

Eccipiente con effetti noti:

Un ml contiene 50 mg di D-sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

La soluzione è limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro.

Flebogamma DIF è isotonico, con osmolalità da 240 a 370 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

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

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

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo per adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) suscettibili nei quali l'immunizzazione attiva è controindicata o non è consigliata.

Devono essere considerate anche le raccomandazioni ufficiali sull'uso di immunoglobuline umane per via endovenosa nella profilassi pre-/post-esposizione e nell'immunizzazione attiva per il morbillo.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2)
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (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 uno specialista 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 un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso. I regimi posologici di seguito riportati sono indicativi.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

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

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

È necessario misurare ed accertare le concentrazioni minime di IgG congiuntamente all'incidenza dell'infezione. Per ridurre il tasso di infezioni batteriche, potrebbe essere necessario l'aumento della dose e puntare a concentrazioni minime più alte.

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

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

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

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo

Profilassi post-esposizione

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

Se un paziente con PID/SID è stato esposto al morbillo e riceve regolarmente infusioni di IVIg, deve essere considerata la somministrazione di una dose supplementare di IVIg non appena possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione. Una dose di 0,4 g/kg deve fornire un livello sierico > 240 mUI/ml di anticorpi anti-morbillo per almeno 2 settimane.

Profilassi pre-esposizione

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

Immunomodulazione in:

Trombocitopenia Immune Primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8 - 1 g/kg il giorno 1, somministrazione che può essere ripetuta una volta entro 3 giorni.
- 0,4 g/kg ogni giorno per 2-5 giorni. Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

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

Malattia di Kawasaki

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

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

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

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

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

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

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

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

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

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

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

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza delle infusioni
Terapia sostitutiva:		
Sindromi da immunodeficienza primaria	Dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg Dose di mantenimento: 0,2 - 0,8 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Immunodeficienze secondarie (come definite al paragrafo 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo:		
Profilassi post-esposizione in pazienti suscettibili	0,4 g/kg	Non appena possibile ed entro 6 giorni dall'esposizione, eventualmente da ripetersi una volta dopo 2 settimane per mantenere il livello sierico di anticorpi anti-morbillo > 240 mUI/ml
Profilassi post-esposizione in pazienti con 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 con PID/SID	0,53 g/kg	Se un paziente riceve una dose di mantenimento inferiore a 0,53 g/kg ogni 3 - 4 settimane, la dose deve essere aumentata una volta ad almeno 0,53 g/kg
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia Immune Primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/die	il giorno 1, con possibilità di ripetizione una volta entro 3 giorni per 2 - 5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	2 g/kg	in una sola dose in associazione con acido acetilsalicilico
Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale: 2 g/kg Dose di mantenimento: 1 g/kg	in dosi frazionate nell'arco di 2 - 5 giorni ogni 3 settimane in dosi frazionate nell'arco di 1-2 giorni

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

Popolazione pediatrica

Flebogamma DIF 100 mg/ml è controindicato nei bambini da 0 a 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Dal momento che la posologia per ogni indicazione viene data in base al peso corporeo e deve essere aggiustata in base al risultato clinico delle sopramenzionate condizioni, la posologia nei bambini e negli adolescenti (2-18 anni) non è differente da quella degli adulti.

Compromissione epatica

Non sono disponibili evidenze per richiedere un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Flebogamma DIF 100 mg/ml deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,01 ml/kg/min per i primi trenta minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se ben tollerata, aumentare la velocità di somministrazione a 0,02 ml/kg/min per i secondi trenta minuti. Di nuovo, se tollerata, aumentare la velocità di somministrazione a 0,04 ml/kg/min per i terzi trenta minuti. Se la somministrazione è ben tollerata, possono essere effettuati incrementi addizionali di 0,02 ml/kg/min ad intervalli di 30 minuti, fino ad un massimo di 0,08 ml/kg/min.

È stato segnalato che la frequenza delle reazioni avverse alle IVIg aumenta con la velocità di somministrazione. La velocità di somministrazione durante le prime somministrazioni deve essere lenta. Se non compaiono reazioni avverse, la velocità di somministrazione per somministrazioni sequenziali può essere lentamente aumentata fino alla velocità massima. Per pazienti in cui sono comparse reazioni avverse, è consigliabile ridurre la velocità di somministrazione per somministrazioni sequenziali e limitare la velocità massima a 0,04 ml/kg/min oppure somministrare IVIg al 5% (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

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

Intolleranza ereditaria al fruttosio (vedere il paragrafo 4.4).

Nei neonati e nei bambini piccoli (0-2 anni) l'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) potrebbe non essere stata ancora diagnosticata e in tali soggetti l'assunzione di questo medicinale potrebbe essere fatale. Perciò neonati e bambini piccoli non devono ricevere questo medicinale.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sorbitolo

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Tracciabilità

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

Precauzioni per l'uso

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale somministrando dapprima il prodotto lentamente (ad una velocità iniziale di 0,01 ml/kg/min)
- siano attentamente monitorati per vedere eventuali sintomi durante il periodo d'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti provenienti da un altro prodotto IVIg o per i quali sia trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione, devono essere monitorati durante la prima infusione e nella prima ora successiva in un ambiente sanitario controllato, per rilevare potenziali reazioni avverse e per assicurare che il trattamento di emergenza possa essere somministrato immediatamente se insorgono problemi. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- monitoraggio della diuresi
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- evitare l'utilizzo concomitante di diuretici dell'ansa (vedere 4.5).

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

Reazione correlata a infusione

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

Le reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente

- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o quando è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione
- nei pazienti con infezione attiva o infiammazione cronica sottostante

Ipersensibilità

Le reazioni d'ipersensibilità sono rare.

Anafilassi può svilupparsi in pazienti:

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

In caso di shock, è necessario adottare il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

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

In pazienti a rischio tromboembolico, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità d'infusione e alla dose minima praticabile.

Insufficienza renale acuta

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

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

Sebbene gli episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti prodotti IVIg autorizzati, contenenti vari eccipienti quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, va considerata l'opportunità di utilizzare prodotti IVIg che non contengano questi eccipienti. Flebogamma DIF non contiene saccarosio, maltosio o glucosio.

Sindrome di Meningite Asettica (AMS)

AMS si è manifestata in associazione con trattamento di IVIg. La sindrome di solito inizia entro poche ore fino ai 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebro-spinale (LCS) sono spesso positivi con pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, prevalentemente della serie granulocitaria e livelli elevati di proteine, fino a diverse centinaia di mg/dl. La meningite asettica può verificarsi più frequentemente in associazione con alte dosi (2 g/kg) di IVIg.

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

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

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere gruppi di anticorpi del sangue che possono agire da emolitici ed indurre *in vivo* il rivestimento dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, emolisi. L'anemia emolitica si può sviluppare in seguito a terapia di IVIg dovuta all'aumentato sequestro di globuli rossi. I soggetti che ricevono delle IVIg devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/leucopenia

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

Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

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

Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, il transitorio incremento dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue di un paziente può condurre a risultati falsi positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi ad antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari ad esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test diretto di Coombs).

Agenti trasmissibili

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

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

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

È fortemente raccomandato che, ogni qualvolta sia somministrato Flebogamma DIF ad un paziente, il nome ed il numero di lotto del prodotto siano registrati per mantenere un legame tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 7,35 mg di sodio per 100 ml, equivalente allo 0,37% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione

Uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione ha suggerito un tasso più elevato di infusioni associate a eventi avversi potenzialmente correlati per Flebogamma DIF 100 mg/ml, rispetto a Flebogamma DIF 50 mg/ml (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Quando si somministra Flebogamma DIF a pazienti pediatriche, si raccomanda di eseguire il monitoraggio dei parametri vitali del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo minimo di 6 settimane e un periodo massimo di 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione di questo medicinale, deve trascorrere un periodo di 3 mesi prima di sottoporsi a vaccinazione con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, tale compromissione può persistere fino ad 1 anno. Pertanto è necessario controllare lo stato degli anticorpi nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo.

Diuretici dell'ansa

Evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Popolazione pediatrica

Si prevede che le stesse interazioni elencate per gli adulti possano presentarsi anche nei bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale non è stata stabilita per l'uso in gravidanza in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza. È stato dimostrato che le IVIg attraversano la placenta, in misura maggiore durante il terzo trimestre.

L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono previsti effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

La sicurezza di questo medicinale per l'uso in donne che allattano con latte materno non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne che allattano con latte materno. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno umano. Non si ritiene che possano causare effetti negativi su neonati/lattanti.

Fertilità

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

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

La capacità di guidare e usare macchinari può essere compromessa da alcune reazioni avverse associate all'uso di Flebogamma DIF, quali capogiro. I pazienti che hanno reazioni avverse durante il trattamento dovranno attendere che tali reazioni terminino, prima di guidare o usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

- brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili, specialmente nei pazienti che possiedono gruppi sanguigni A, B, e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede una trasfusione
- (raramente) un brusco abbassamento della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità ad una precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venose profonde
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di aumento del livello sierico di creatinina e/o comparsa di insufficienza renale acuta
- casi di danno polmonare acuto associato alla trasfusione (TRALI)

Per informazioni sulla sicurezza riguardo gli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Tabella degli eventi avversi

È stato osservato che l'aumento della frequenza degli eventi avversi negli studi clinici è correlata all'aumento della velocità di infusione (vedere il paragrafo 4.2).

La tabella presentata di seguito in accordo alla Classificazione sistemica organica MedDRA (SOC e Preferred Term Level).

Le frequenze sono state determinate secondo la seguente convenzione:

- molto comune ($\geq 1/10$)
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Fonte del database della sicurezza derivante da studi clinici e da studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione in un totale di 160 pazienti esposti a Flebogamma DIF 100 mg/mL (per un totale di 915 infusioni)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
Infezioni ed infestazioni	Meningite asettica	Non comune	Non comune
	Infezione delle vie urinarie	Non comune	Non comune
	Influenza	Non comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Bicitopenia	Non comune	Non comune
	Riduzione dei globuli bianchi	Non comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Non comune	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	Non comune
	Irrequietezza	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sincope	Non comune	Non comune
	Radicolopatia	Non comune	Non comune
	Cefalea	Molto comune	Molto comune
	Tremore	Comune	Non comune
	Capogiro	Comune	Non comune
Patologie dell'occhio	Maculopatia	Non comune	Non comune
	Visione offuscata	Non comune	Non comune
	Congiuntivite	Non comune	Non comune
	Fotofobia	Comune	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Comune	Non comune
	Dolore all'orecchio	Non comune	Non comune
Patologie cardiache	Cianosi	Non comune	Non comune
	Tachicardia	Comune	Comune
Patologie vascolari	Trombosi	Non comune	Non comune
	Linfedema	Non comune	Non comune
	Iperensione	Comune	Non comune
	Iperensione diastolica	Comune	Non comune
	Iperensione sistolica	Non comune	Non comune
	Ipotensione	Comune	Comune
	Ematoma	Non comune	Non comune
	Rossore	Non comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune	Non comune
	Epistassi	Non comune	Non comune
	Dolore sinusale	Non comune	Non comune
	Sindrome delle vie respiratorie superiori con tosse	Non comune	Non comune
	Congestione nasale	Non comune	Non comune
	Sibilo	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune	Non comune
	Ematemesi	Non comune	Non comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune	Non comune
	Dolori addominali	Comune	Non comune
	Fastidio addominale	Non comune	Non comune
	Distensione addominale	Non comune	Non comune
	Nausea	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza per paziente	Frequenza per infusione
	Flatulenza	Comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Non comune	Non comune
	Porpora	Non comune	Non comune
	Prurito	Comune	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	Non comune
	Eritema	Non comune	Non comune
	Eritema palmare	Non comune	Non comune
	Acne	Non comune	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Alopecia	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune	Non comune
	Mialgia	Comune	Comune
	Dolore dorsale	Comune	Comune
	Dolore al collo	Comune	Non comune
	Dolore alle estremità	Comune	Non comune
	Fastidio muscoloscheletrico	Non comune	Non comune
	Fastidio agli arti	Comune	Non comune
	Spasmi muscolari	Comune	Non comune
	Rigidità muscolare	Comune	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome parainfluenzale	Non comune	Non comune
	Piressia	Molto comune	Comune
	Dolore toracico	Comune	Non comune
	Disagio toracico	Comune	Non comune
	Edema periferico	Comune	Non comune
	Brividi	Comune	Comune
	Brividi febbrili	Molto comune	Comune
	Malessere	Comune	Non comune
	Sensazione di freddo	Comune	Non comune
	Fatica	Comune	Non comune
	Deterioramento dello stato di salute fisica generale	Non comune	Non comune
	Dolore	Comune	Non comune
	Irritabilità	Non comune	Non comune
	Reazione nel sito d'infusione	Comune	Non comune
	Eritema nel sito d'infusione	Non comune	Non comune
Dolore nel sito d'infusione	Non comune	Non comune	
Esami diagnostici	Diminuzione dell'emoglobina	Non comune	Non comune
	Aumento della temperatura corporea	Comune	Comune
	Aumento del battito cardiaco	Comune	Non comune
	Aumento della pressione sanguigna	Comune	Non comune
	Aumento della pressione sistolica	Comune	Non comune
	Diminuzione del battito cardiaco	Non comune	Non comune
	Diminuzione della pressione diastolica	Comune	Non comune
	Diminuzione della pressione sistolica	Non comune	Non comune
Conta reticolocitaria aumentata	Non comune	Non comune	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune	Non comune
	Reazione correlata a infusione	Non comune	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse post-marketing segnalate con maggiore frequenza da quando il medicinale è stato autorizzato per entrambe le concentrazioni sono state: dolore toracico, vampate, aumento e diminuzione della pressione arteriosa, malessere, dispnea, nausea, vomito, ipertensione, dolore dorsale, cefalea e brividi.

Popolazione pediatrica

Sono stati valutati i risultati di sicurezza per i 4 pazienti pediatrici (quelli ≤ 17 anni) inclusi nello studio nella Sindrome da Immunodeficienza Primaria (PID) ed i risultati per i 13 bambini (tra i 3 ed i 16 anni) inclusi nello studio ITP. È stato osservato che la percentuale di cefalea, brividi, ipertensione, nausea, vomito, ipotensione, aumento della frequenza cardiaca e dolore dorsale nei bambini è più elevata rispetto a quella rilevata negli adulti. Cianosi è stata segnalata in un bambino, ma non negli adulti. La valutazione dei parametri vitali negli studi clinici condotti nella popolazione pediatrica non ha indicato alcun pattern di alterazioni clinicamente rilevanti.

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 portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi lattanti, pazienti anziani o pazienti con compromissione cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Informazioni sul sovradosaggio nei bambini non sono state stabilite con Flebogamma DIF. Tuttavia, come nella popolazione adulta, il sovradosaggio può portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità come con qualsiasi altra immunoglobulina endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale. Solitamente è preparata da pool di plasma ottenuto da non meno di 1.000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è proporzionale a quella del plasma umano nativo.

Dosi adeguate di questo prodotto medicinale consentono di riportare a valori normali dei livelli di immunoglobulina G abnormemente bassi.

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

Sono stati effettuati tre studi clinici con Flebogamma DIF, uno per la terapia di sostituzione su pazienti con immunodeficienza primaria (sia in adulti che in bambini sopra i 6 anni) e due per l'immunomodulazione in pazienti con porpora trombocitopenica immune (uno in adulti e un altro sia in adulti che in bambini di età compresa tra 3 e 16 anni).

In uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione che ha incluso 66 pazienti, Flebogamma DIF 100 mg/ml ha mostrato un tasso più elevato (18,46%, n = 24/130) di infusioni associate a eventi avversi potenzialmente correlati, rispetto a Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n = 3/135). Tuttavia, un soggetto trattato con Flebogamma DIF 100 mg/ml ha manifestato lievi episodi di cefalea in tutte le infusioni e un altro paziente ha avuto 2 episodi di piressia in 2 infusioni. Vale la pena considerare che questi 2 soggetti hanno contribuito alla più elevata frequenza di infusioni accompagnate da reazioni in questo gruppo. Non vi sono stati altri soggetti con più di 1 infusione accompagnata da reazioni avverse in entrambi i gruppi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Flebogamma DIF 100 mg/ml ha un'emivita di circa 34 – 37 giorni. Questa emivita può variare da paziente a paziente, soprattutto nell'immunodeficienza primaria.

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

Popolazione pediatrica

Non si prevedono differenti proprietà farmacocinetiche nella popolazione pediatrica.

Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo (vedere riferimenti)

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti suscettibili riguardo alla *Profilassi pre-/post-esposizione del morbillo*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml soddisfa la soglia minima della specifica della potenza anticorpale anti-morbillo di 0,36 volte lo standard del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologia si basa sui calcoli farmacocinetici, che tengono in considerazione peso corporeo, volemia ed emivita delle immunoglobuline. Questi calcoli prevedono un:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose singola sono stati condotti su ratti e topi. L'assenza di mortalità negli studi non clinici condotti con Flebogamma DIF con dosi fino a 2500 mg/kg, unitamente all'assenza di qualsiasi reazione avversa evidente a carico dell'apparato respiratorio, circolatorio e del sistema nervoso centrale degli animali trattati, sono a supporto della sicurezza di Flebogamma DIF.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità sono impraticabili a causa dell'induzione e dell'interferenza degli anticorpi. Gli effetti del prodotto sul sistema immunitario del neonato non sono stati studiati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

D-sorbitolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali né con altri prodotti a base di IVIg.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 ml, 100 ml, 200 ml di soluzione in flacone (vetro tipo II) con tappo (gomma clorobutilica).

Confezione: 1 flacone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente (non oltre 30 °C) prima dell'uso.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o giallo pallido. Le soluzioni torbide o con sedimenti non devono essere usate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spagna

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

EU/1/07/404/006-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2,
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Spagna

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2,
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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 (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR 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 dei 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco