

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

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

immunoglobuline umane normali

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è GAMMAGARD e a cosa serve

GAMMAGARD contiene immunoglobuline umane normali per il trattamento endovena.

Le immunoglobuline, dette anche anticorpi, sono proteine che circolano nel sangue e fanno parte del sistema immunitario, sistema che permette all'organismo di difendersi dalle malattie. Esse sono usate per la cura di condizioni in cui il sistema immunitario non funziona correttamente.

GAMMAGARD è utilizzato in **pazienti di tutte le età**

Come terapia di rifornimento (terapia sostitutiva) di anticorpi in pazienti con bassi livelli di anticorpi circolanti nel sangue (ipogammaglobulinemia):

- Sindrome da Immunodeficienza Primaria (PID), caratterizzata da una carente produzione di anticorpi sin dalla nascita (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ripetute in pazienti con leucemia linfocitica cronica (tumore delle cellule sangue), che non rispondono alla terapia con antibiotici.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ripetute in pazienti con mieloma multiplo (tumore delle cellule del midollo osseo), che non rispondono alla vaccinazione contro un batterio chiamato pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*).
- Ipogammaglobulinemia conseguente a un trapianto di cellule staminali provenienti da un altro individuo e che daranno origine a cellule del sangue (trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche).
- Sindrome congenita di Immunodeficienza Acquisita (AIDS) con infezioni batteriche ricorrenti.

Come terapia di regolazione del sistema immunitario (immunomodulazione) in pazienti con:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di sanguinamento, oppure prima di un intervento chirurgico per aumentare il numero delle piastrine, cellule del sangue coinvolte nel processo di coagulazione (arresto di un sanguinamento).
- Sindrome di Guillain Barré, malattia del sistema immunitario che danneggia i nervi e ne impedisce il corretto funzionamento.
- Malattia di Kawasaki, malattia dei bambini in cui i vasi sanguigni (arterie) si dilatano.

Si rivolga al medico se non si sente meglio o se si sente peggio.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato GAMMAGARD

Non le verrà somministrato GAMMAGARD

- Se è allergico alle immunoglobuline umane normali o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se presenta anticorpi contro le immunoglobuline A (IgA), proteine del sistema immunitario.
- Se in passato ha avuto una reazione allergica in seguito alla somministrazione di GAMMAGARD.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato GAMMAGARD.

In particolare, informi il medico se:

- in passato ha avuto gravi reazioni allergiche
- è stato soggetto a occlusione di vasi sanguigni per infarto del cuore, o ictus del cervello, embolia polmonare, o trombosi venosa
- soffre di diabete
- soffre di pressione alta del sangue
- soffre di trombofilia acquisita o congenita, una malattia della [coagulazione del sangue](#) che aumenta il rischio di formazione, all'interno dei vasi sanguigni, di trombi che ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue
- ha più di 65 anni
- è obeso
- ha sofferto di malattie dei vasi sanguigni o di coaguli che aumentano il rischio di trombi all'interno dei vasi sanguigni, che ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue
- in passato è stato costretto ad immobilità per periodi prolungati (dopo interventi chirurgici o altri problemi di salute)
- sa di avere malattie che provocano una aumentata viscosità del sangue
- soffre di una malattia dei reni (insufficienza renale)
- soffre di una grave infezione del sangue (sepsi)
- soffre di paraproteinemia, una malattia caratterizzata dalla presenza nel sangue di proteine simili agli anticorpi
- sta assumendo medicinali che possono causare danni ai reni

Nel caso sviluppasse una malattia dei reni, il medico potrebbe interrompere la terapia con GAMMAGARD.

Esami di laboratorio

L'uso di GAMMAGARD può causare risultati falsamente positivi in alcuni esami del sangue (per esempio Epatite A, Epatite B, morbillo e varicella, direct antiglobulin test DAT, test di Coombs diretto).

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

Prima di sottoporsi ad esami del sangue, informi il medico o il personale di laboratorio del fatto che le è stato somministrato GAMMAGARD.

Sicurezza virale

GAMMAGARD è un medicinale derivato da plasma umano (il componente liquido del sangue). Quando i medicinali sono prodotti a partire da sangue o plasma umano, vengono applicate un certo numero di misure di sicurezza per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste prevedono l'attenta selezione dei donatori di plasma e sangue, per garantire che i potenziali portatori di infezione siano esclusi, e l'analisi di ogni donazione e pool di plasma per rivelare l'eventuale presenza di virus e infezioni.

I produttori di questi medicinali applicano delle procedure durante la lavorazione del sangue o del

plasma che rendono inattivi o rimuovono i virus. Ciononostante, ogni volta che si assumono medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un'infezione non può essere esclusa completamente. Ciò vale anche per virus non noti o emergenti o altri tipi di infezioni. Le misure intraprese per la produzione di GAMMAGARD sono considerate efficaci per virus con capsidi lipidici, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus privi di capsidi lipidici dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

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

Tracciabilità

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

Altri medicinali e GAMMAGARD

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se:

- intende sottoporsi a vaccinazione. GAMMAGARD infatti può ridurre l'efficacia di alcuni tipi di vaccini (vaccini a virus vivo attenuato). Nel caso di rosolia, parotite e varicella lasci trascorrere un periodo fino a 3 mesi dopo la somministrazione di GAMMAGARD prima di sottoporsi a vaccinazione. In caso di morbillo lasci trascorrere fino a 1 anno.

Popolazione pediatrica

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Gravidanza

GAMMAGARD le verrà somministrato solo in caso di assoluta necessità durante la gravidanza. La sicurezza di GAMMAGARD per l'uso in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati, pertanto deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza e alle madri che allattano al seno.

Allattamento

Le immunoglobuline passano nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato. Tuttavia, GAMMAGARD le verrà somministrato solo in caso di assoluta necessità durante l'allattamento al seno.

Fertilità

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere alterata da alcuni effetti indesiderati associati a GAMMAGARD. Se manifesta effetti indesiderati durante il trattamento con GAMMAGARD, attenda la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

GAMMAGARD contiene sodio e glucosio

Questo medicinale contiene circa 668 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino (10 g). Questo equivale al 34% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

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

contiene approssimativamente 3340 mg/l di sodio. Un paziente di 70 kg infuso con una dose di GAMMAGARD di 1g/Kg (1,4 litri) riceve 4676 mg di sodio.

Una soluzione di GAMMAGARD al 5% contiene 20 mg di **glucosio** per ml (400 mg/g di IgG) come eccipiente. Un paziente di 70 Kg infuso con una dose di GAMMAGARD di 1g/Kg riceve 28 g di glucosio (112 calorie). Questo deve essere tenuto in considerazione in caso di pazienti con diabete latente (nei quali potrebbe presentarsi una glicosuria transitoria), nei diabetici, o nei pazienti in dieta ipoglicidica.

3. Come le verrà somministrato GAMMAGARD

Questo medicinale le verrà somministrato in una vena seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

La dose raccomandata verrà stabilita dal medico e dipenderà dal suo peso corporeo e dalle sue condizioni di salute.

Usò nei bambini e negli adolescenti

Ai bambini e agli adolescenti (età: 0-18 anni) si applicano le stesse indicazioni, dose e frequenza dell'infusione usata negli adulti.

4. Possibili effetti indesiderati

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

I possibili effetti indesiderati sono di seguito elencati secondo la seguente frequenza:

comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- vampate
- vomito, nausea
- affaticamento, brividi, febbre

non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- influenza
- riduzione dell'appetito
- ansietà, agitazione
- sonnolenza
- visione offuscata
- sensazione di avvertire il battito del proprio cuore (palpitazioni)
- modifiche frequenti della pressione del sangue
- difficoltà a respirare (dispnea), perdita di sangue dal naso (epistassi)
- diarrea, infiammazione interna della bocca (stomatite), dolore alla parte alta della pancia, disturbi di stomaco
- pelle arrossata che prude (orticaria), prurito, sudori freddi, sudorazione aumentata
- dolore alla parte bassa della schiena, crampi muscolari, dolore a braccia e gambe
- dolore al torace, malessere generalizzato, dolore generalizzato, oppressione al torace, disturbi dei sensi, sensazione di freddo o di calore, malattia simil-influenzale, arrossamento della pelle in sede di infusione, fuoriuscita della soluzione dalla vena in cui viene infusa, dolore in sede di infusione
- aumento della pressione sanguigna

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infiammazione delle meningi, le membrane che rivestono il cervello (meningite asettica)

- distruzione dei globuli rossi (emolisi), diminuzione dell'emoglobina, proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue (anemia), diminuzione delle piastrine (trombocitopenia), ingrossamento dei linfonodi (linfadenopatia)
- reazioni allergiche, anche gravi (shock anafilattico, reazione anafilattica o anafilattoide, ipersensibilità)
- irrequietezza
- mancato afflusso di sangue al cervello, a volte di breve durata (ictus cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio), movimenti incontrollati del corpo (convulsioni), mal di testa molto forte (emicrania), vertigini, formicolio (parestesia), alterazione della sensibilità per cui i vari stimoli destano reazioni diverse dal normale (disestesia), svenimento (sincope), tremori
- ostruzione di un vaso sanguigno dell'occhio dovuta ad un coagulo di sangue (trombosi venosa retinica), deficit visivo, dolore agli occhi, eccessiva sensibilità alla luce (fotofobia)
- attacco di cuore (infarto del miocardio), pelle che diventa blu per mancanza di ossigeno (cianosi), battito del cuore veloce o lento (tachicardia, bradicardia)
- ostruzione di un vaso sanguigno dovuta ad un coagulo di sangue (trombosi arteriosa, trombosi della vena cava, trombosi venosa profonda), infiammazione e ostruzione delle vene (tromboflebite), pressione del sangue bassa o alta (ipotensione, ipertensione), pallore
- ostruzione di un vaso sanguigno dei polmoni (embolia polmonare), liquido intorno ai polmoni (edema polmonare), mancanza di ossigeno (ipossia), difficoltà a respirare (broncospasmo), respiro sibilante, aumentata frequenza di respiri (iperventilazione), chiusura della laringe, l'organo dove si forma la voce, che rende difficoltoso respirare (laringospasmo), tosse
- dolore alla pancia, difficoltà a digerire (dispepsia)
- infiammazione del fegato (epatite non-infettiva)
- gonfiore della pelle e del viso (angioedema), infiammazione della pelle (dermatite), arrossamento della pelle (eritema), eruzione della pelle
- dolore alle ossa e ai muscoli (artralgia, mialgia)
- malattia dei reni (insufficienza renale)
- reazione al sito di infusione, debolezza (astenia), gonfiore (edema)
- anomalia di un esame del sangue (test di Coombs diretto positivo)

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Nei bambini non si attendono effetti indesiderati diversi rispetto a quelli riportati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

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

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

5. Come conservare GAMMAGARD

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Non congelare perché potrebbe rompersi il flacone del solvente.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota, prima della ricostituzione, che la polvere non è una polvere/composto di colore bianco o leggermente giallino, priva di particelle estranee visibili.

Dopo la ricostituzione, non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o

leggermente opalescente e incolore o di colore giallo chiaro.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene GAMMAGARD

- Il principio attivo di GAMMAGARD è l'immunoglobulina umana normale da usare per via endovenosa. Un ml contiene 50 mg (soluzione ricostituita al 5%) o 100 mg (soluzione ricostituita al 10%) di proteine, contenenti almeno il 90% di immunoglobulina umana normale di tipo G.
- Gli altri componenti sono:
 - Polvere: Albumina umana (soluzione ricostituita al 5%: 3 mg/ml; soluzione ricostituita al 10%: 6 mg/ml), glicina, **sodio** cloruro, **glucosio** monoidrato (vedere paragrafo 2. GAMMAGARD contiene sodio e glucosio), polietilenglicole.
 - Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di GAMMAGARD e contenuto della confezione

GAMMAGARD è una polvere bianca o leggermente giallina sostanzialmente priva di particelle estranee visibili con un solvente per soluzione per infusione (acqua per preparazioni iniettabili). Generalmente la soluzione ricostituita appare limpida o leggermente opalescente, incolore o di colore giallo chiaro

È disponibile in confezioni da:

- 5 g/100 ml polvere e solvente per soluzione per infusione -1 flacone polvere + 1 flacone solvente da 96 ml + un dispositivo di trasferimento sterile + set infusionale
- 10 g/200 ml polvere e solvente per soluzione per infusione -1 flacone polvere + 1 flacone solvente da 192 ml + un dispositivo di trasferimento sterile + set infusionale

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, A-1221 Vienna
Austria

Produttore

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgio

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

Takeda Italia S.p.A.
Tel. +39 06 502601

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

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

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

Terapia sostitutiva in caso di sindromi da immunodeficienza primaria:

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

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

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

Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica, che non hanno risposto all'antibioticoterapia profilattica; ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococco, AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

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

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

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

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

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due tipi di regimi di trattamento alternativi:

- 0,8-1 g/kg somministrato il giorno 1; questa dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni;
- 0,4 g/kg ogni giorno per due-cinque giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré

0,4 g/kg/die per 5 giorni.

Sindrome di Kawasaki

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

I dosaggi raccomandati sono riepilogati nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza dell'infusione
-------------	------	--------------------------

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

Popolazione pediatrica

La posologia dei bambini e degli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, perché la posologia per ogni indicazione è fornita per peso corporeo e viene regolata in base agli esiti clinici delle condizioni suddette.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso

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

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

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

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

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

In generale si raccomanda che i pazienti che cominciano il trattamento con GAMMAGARD o provenienti da un altro prodotto a base di IVIg inizialmente vengano infusi alla velocità di infusione più bassa per poi aumentarla fino alla velocità massima, se hanno tollerato varie infusioni a velocità intermedie.

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

EFFETTI INDESIDERATI

Alcune reazioni avverse immediate da farmaci, come cefalea e vampate, dolore addominale, rinite, nausea, broncospasmo, brividi, mialgie, febbre, possono essere correlate alla velocità d'infusione. La velocità d'infusione raccomandata nel paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione" va seguita scrupolosamente. I pazienti devono essere strettamente monitorati e attentamente osservati per qualsiasi sintomo durante il tempo dell'infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente:

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

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni verificando:

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

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

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

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

In tutti i pazienti la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg
- monitoraggio della diuresi
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

Ipersensibilità

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

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

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

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

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

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

Tromboembolismo

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

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

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

In pazienti a rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico, GAMMAGARD deve essere somministrato alla velocità d'infusione e alla dose minime praticabili.

Insufficienza renale acuta

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

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

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

Sebbene questi episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti, quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio, è opportuno prendere in considerazione l'uso di prodotti IVIg che non contengono saccarosio. GAMMAGARD, non contiene saccarosio o maltosio.

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

Sindrome da meningite asettica (AMS)

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

Gli studi sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl. L'AMS può verificarsi più frequentemente in combinazione con alte dosi di trattamento con IVIg (2 g/kg).

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

Anemia emolitica

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

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

Coloro che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio dei segni clinici e dei sintomi di emolisi.

AVVERTENZE SPECIALI

Iperproteinemia

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

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

Traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione (TRALI)

Ci sono state delle segnalazioni di edema polmonare non-cardiogeno (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) in pazienti a cui erano state somministrate IVIg.

Tracciabilità

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

SOVRADOSAGGIO

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

COMPOSIZIONE

Immunoglobuline umane normali (IVIg).

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

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

Confezione	Principio attivo: Proteine plasmatiche totali, di cui almeno il 90% di immunoglobuline umane normali	Concentrazione in Proteine Plasmatiche Totali, di cui almeno il 90% di immunoglobuline umane normali, dopo ricostituzione con il solvente accluso alla confezione	Volume di solvente da utilizzare (acqua ppi)

Flacone da 5 g di polvere	5 g	50 mg/ml	96 ml
		100 mg/ml	48 ml
Flacone da 10 g di polvere	10 g	50 mg/ml	192 ml
		100 mg/ml	96 ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG: IgG1 > 56,9%
 IgG2 > 16,0%
 IgG3 > 3,3%
 IgG4 > 0,3%

Contenuto massimo di IgA: ≤3 microgrammi/ml in una soluzione al 5%.
 Prodotto dal plasma di donatori umani.

Gli eccipienti sono:

Polvere:

Albumina umana (soluzione ricostituita al 5%: 3 mg/ml; soluzione ricostituita al 10%: 6 mg/ml),
 glicina, sodio cloruro, glucosio monoidrato, polietilenglicole.

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE

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

Ogniqualevolta il contenitore lo permetta, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente, prima della loro somministrazione, per evidenziare particelle o colorazione anomala. Non usare soluzioni con colorazione anomala e/o che presentino depositi.

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

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

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

Eliminare i residui di soluzione non utilizzati a causa del rischio di contaminazione batterica. Il prodotto ricostituito deve essere controllato visivamente prima della somministrazione per evidenziare particelle in sospensione o una colorazione anomala. Non utilizzare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Ricostituzione – Usare una tecnica asettica

Confezioni da 5 e 10 g

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

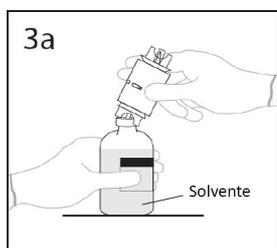
A) Ricostituzione del prodotto come soluzione al 5%:

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



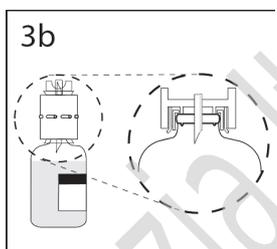
- 3a. Porre il flacone del solvente su una superficie piana. Inserire il puntale scoperto del dispositivo di trasferimento nel centro del tappo del flacone del solvente.

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

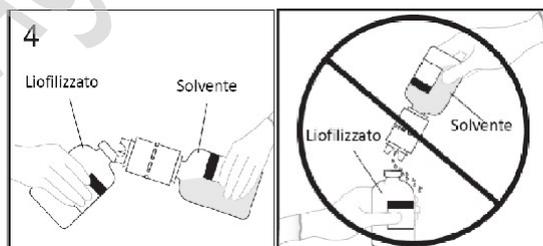


- 3b. Assicurare che il dispositivo entri completamente nel collo del flacone, premendo saldamente il dispositivo di trasferimento.

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

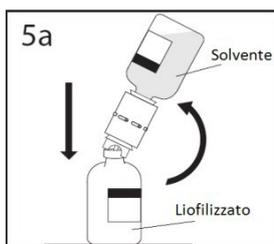


4. Tenere il flacone del solvente con attaccato il dispositivo di trasferimento, obliquamente rispetto al flacone del liofilizzato, per prevenire la fuoriuscita del solvente. **Nota: Non tenere il flacone del solvente capovolto perché potrebbe verificarsi la fuoriuscita del solvente.**

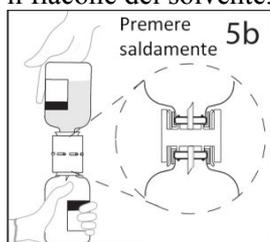


- 5a. Inserire l'estremità libera del dispositivo di trasferimento nel centro del tappo del liofilizzato e **capovolgere rapidamente il flacone del solvente** per evitare la fuoriuscita del solvente.

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



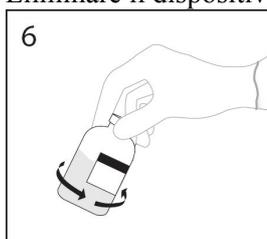
5b. Assicurare che il dispositivo entri completamente nel collo del flacone, premendo saldamente il flacone del solvente.



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

ATTENZIONE: Non sbattere. Evitare la formazione di schiuma.

Eliminare il dispositivo di trasferimento dopo l'uso singolo.



B) Ricostituzione del prodotto come soluzione al 10%:

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

TABELLA 2

Quantità di solvente da rimuovere

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

Somministrazione – Usare una tecnica asettica

Infusione (confezioni da 5 e 10 g)

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco