

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flebogamma DIF 50 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ένα ml περιέχει:

Ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη50 mg
(καθαρότητας τουλάχιστον 97% IgG)

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει: 0,5 g ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει: 2,5 g ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης

Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει: 5 g ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης

Κάθε φιαλίδιο των 200 ml περιέχει: 10 g ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης

Κάθε φιαλίδιο των 400 ml περιέχει: 20 g ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης

Κατανομή των υποτάξεων της IgG (τιμές κατά προσέγγιση):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Η μέγιστη περιεκτικότητα IgA είναι 50 microgram/ml.

Παράγεται από πλάσμα ανθρώπινου αίματος δωρητών.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Ένα ml περιέχει 50 mg D-σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Το διάλυμα είναι διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο ή υποκίτρινο.

Το Flebogamma DIF είναι ισοτονικό, με οσμωτικότητα από 240 έως 370 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (2-18 ετών) σε:

- Σύνδρομο πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας με μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4)
- Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στους οποίους η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν είχε αποτέλεσμα.

- Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα φάσης plateau οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν στον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου.
- Υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).
- Συγγενές AIDS με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

Ανοσορρυθμιστική δράση σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (2-18 ετών) σε:

- Ιδιοπαθή Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP) σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή προ χειρουργικής επέμβασης για διόρθωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
- Σύνδρομο Guillain Barré.
- Νόσος Kawasaki.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία υποκατάστασης πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της ανοσοανεπάρκειας.

Δοσολογία

Η δόση και το δοσολογικό σχήμα εξαρτώνται από την ένδειξη.

Στη θεραπεία υποκατάστασης ίσως χρειαστεί να εξατομικευτεί η δόση για κάθε ασθενή, ανάλογα με τη φαρμακοκινητική και την κλινική απόκριση του ασθενούς. Τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα παρατίθενται ως κατευθυντήρια γραμμή.

Θεραπεία υποκατάστασης σε σύνδρομο πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας

Με το δοσολογικό σχήμα πρέπει να επιτευχθεί ένα ελάχιστο επίπεδο της IgG (μετρούμενο προ της επόμενης έγχυσης) τουλάχιστον 5-6 g/l. Μετά την έναρξη της θεραπείας απαιτούνται από τρεις έως έξι μήνες για να επέλθει εξισορρόπηση. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,4-0,8 g/kg, με εφάπαξ χορήγηση, ακολουθούμενη από τουλάχιστον 0,2 g/kg χορηγούμενη κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

Η δόση που απαιτείται για να επιτευχθεί ένα ελάχιστο επίπεδο των 5-6 g/l, είναι της τάξης των 0,2-0,8 g/kg /μήνα. Όταν σταθεροποιηθεί η κατάσταση, το μεσοδιάστημα της δόσης κυμαίνεται από 3 έως 4 εβδομάδες.

Τα ελάχιστα επίπεδα πρέπει να μετρώνται, και να αξιολογούνται σε συνδυασμό με την εξέλιξη της λοίμωξης. Για να μειωθεί ο ρυθμός εξέλιξης της λοίμωξης, μπορεί να είναι απαραίτητη η αύξηση της δοσολογίας με σκοπό να επιτευχθούν υψηλότερα ελάχιστα επίπεδα.

Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στους οποίους η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν είχε αποτέλεσμα: υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα φάσης plateau, οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν στον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου; συγγενές AIDS με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,2-0,4 g/kg κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

Υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,2-0,4 g/kg κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες. Τα ελάχιστα επίπεδα πρέπει να διατηρούνται άνω των 5 g/l.

Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα

Υπάρχουν δύο εναλλακτικά προγράμματα θεραπείας:

- 0,8-1 g/kg την πρώτη ημέρα, η οποία δόση μπορεί να επαναληφθεί μία φορά εντός 3 ημερών
- 0,4 g/kg ημερησίως για δύο έως πέντε ημέρες.

Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί σε περίπτωση μιας υποτροπής.

Σύνδρομο Guillain Barré

0,4 g/kg /ημέρα έως 5 ημέρες.

Νόσος Kawasaki

Η χορήγηση 1,6-2,0 g/kg πρέπει να γίνεται σε διαιρεμένες δόσεις για δύο έως πέντε ημέρες ή 2,0 g/kg ως εφάπαξ δόση. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Οι συνιστώμενες δόσεις αναγράφονται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί:

Ένδειξη	Δόση	Συχνότητα ενέσεων
Θεραπεία υποκατάστασης επί πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας	- δόση έναρξης: 0,4 έως 0,8 g/kg - στη συνέχεια: 0,2 έως 0,8 g/kg	κάθε 3 με 4 εβδομάδες για την επίτευξη ελάχιστου επιπέδου IgG τουλάχιστον 5 έως 6 g/l
Θεραπεία υποκατάστασης σε δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια	0,2 έως 0,4 g/kg	κάθε 3 με 4 εβδομάδες για την επίτευξη ελάχιστου επιπέδου IgG τουλάχιστον 5 έως 6 g/l
Συγγενές AIDS	0,2 έως 0,4 g/kg	κάθε 3 με 4 εβδομάδες
Υπογαμμασφαιριναμία (< 4 g/l) σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων	0,2 έως 0,4 g/kg	κάθε 3 με 4 εβδομάδες για την επίτευξη ελάχιστου επιπέδου IgG πάνω από 5 g/l
Ανοσορρυθμιστική δράση:		
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	0,8 – 1 g/kg ή 0,4 g/kg /ημέρα	την 1 ^η ημέρα, με πιθανή επανάληψη μία φορά εντός 3 ημερών για 2 - 5 ημέρες
Σύνδρομο Guillain Barré	0,4 g/kg /ημέρα	για 5 ημέρες
Νόσος Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ή 2 g/kg	σε διαιρεμένες δόσεις για 2 - 5 ημέρες, σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε μία δόση, σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Παιδιατρικός πληθυσμός

To Flebogamma DIF 50 mg/ml αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 0 έως 2 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους (2-18 ετών) δε διαφέρει από αυτή των ενηλίκων, καθώς η δοσολογία για κάθε ένδειξη δίνεται με βάση το σωματικό βάρος και προσαρμόζεται στην κλινική έκβαση των προαναφερόμενων καταστάσεων.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Το Flebogamma DIF 50 mg/ml πρέπει να εγχέεται ενδοφλεβίως με αρχικό ρυθμό 0,01-0,02 ml/kg /λεπτό για τα πρώτα 30 λεπτά. Εάν γίνει καλώς ανεκτό (βλ. παράγραφο 4.4), ο ρυθμός χορήγησης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως το μέγιστο των 0,1 ml/kg /λεπτό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία σε ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αντισώματα έναντι της IgA.

Δυσανεξία στη φρουκτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά (ηλικίας 0-2 ετών) δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό, διότι η κληρονομική δυσανεξία τους στη φρουκτόζη (HFI) μπορεί να μην έχει ακόμη διαγνωστεί και μπορεί να είναι θανατηφόρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σορβιτόλη

Κάθε ml φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 50 mg σορβιτόλης. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Σε άτομα άνω των 2 ετών με HFI, παρουσιάζεται αυθόρμητη δυσανεξία στα τρόφιμα που περιέχουν φρουκτόζη και μπορεί να συνδυαστεί με την έναρξη των συμπτωμάτων (εμετός, γαστρεντερικές διαταραχές, απάθεια, επιβράδυνση της ανάπτυξης ύψους και βάρους). Για αυτό το λόγο θα πρέπει να καταγράφεται για κάθε ασθενή, ένα λεπτομερές ιστορικό σχετικά με τα συμπτώματα του HFI πριν τη λήψη του Flebogamma DIF.

Σε περίπτωση ακούσιας χορήγησης ενώ υπάρχει υποψία δυσανεξίας στη φρουκτόζη, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η έγχυση, να αποκαθίστανται τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και να σταθεροποιούνται οι οργανικές λειτουργίες λαμβάνοντας μέτρα εντατικής θεραπείας.

Παρεμβολές στον καθορισμό των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα δεν είναι αναμενόμενες.

Ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με το ρυθμό έγχυσης. Πρέπει να ακολουθείται πιστά ο ρυθμός έγχυσης που συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να παρατηρούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων.

Ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενδέχεται να εμφανιστούν συχνότερα:

- σε περίπτωση ταχέως ρυθμού έγχυσης
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη για πρώτη φορά, ή σε σπάνια περιστατικά, όταν γίνεται αλλαγή του προϊόντος της ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης ή όταν έχει μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση.

Οι πιθανές επιπλοκές συχνά μπορούν να αποφευχθούν, εφόσον εξασφαλιστεί:

- ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στην ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη, εγχέοντας αρχικά το προϊόν με αργό ρυθμό (αρχικός ρυθμός 0,01-0,02 ml/kg/λεπτό)

- ότι οι ασθενείς παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης. Συγκεκριμένα, ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι με ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη, ασθενείς των οποίων η αγωγή άλλαξε από ένα εναλλακτικό προϊόν IVIg ή ασθενείς στην περίπτωση των οποίων έχει μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης και για την πρώτη ώρα μετά την πρώτη έγχυση, προκειμένου να διαπιστωθούν πιθανά ανεπιθύμητα σημεία. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας, πρέπει είτε να μειωθεί ο ρυθμός χορήγησης είτε να διακοπεί η έγχυση.

Η απαιτούμενη αντιμετώπιση εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης αντίδρασης.

Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να εφαρμόζεται η ισχύουσα ιατρική πρακτική για την καταπληξία.

Σε όλους τους ασθενείς, για τη χορήγηση της IVIg απαιτείται:

- επαρκής ενυδάτωση προ της έναρξης της έγχυσης της IVIg
- παρακολούθηση της παραγωγής ούρων
- παρακολούθηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού
- αποφυγή ταυτόχρονης χρήσης διουρητικών της αγκύλης

Υπερευαισθησία

Οι πραγματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνιες. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με αντισώματα αντι-IgA.

Η IVIg δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με επιλεκτική ανεπάρκεια IgA, όπου η ανεπάρκεια IgA είναι η μόνη διαταραχή που προκαλεί ανησυχία.

Σπανίως, η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη μπορεί να προκαλέσει πτώση της πίεσης του αίματος με αναφυλακτική αντίδραση, ακόμη και σε ασθενείς που κατά το παρελθόν ανέχτηκαν καλώς προηγούμενη θεραπεία με ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη.

Θρομβοεμβολή

Υπάρχουν κλινικές αποδείξεις ότι υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της χορήγησης IVIg και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου), πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τα οποία θεωρείται ότι σχετίζονται με μια σχετική αύξηση της γλοιότητας του αίματος, μέσω της αυξημένης εισροής ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με κίνδυνο. Κατά τη συνταγογράφηση και την έγχυση της IVIg σε παχύσαρκους ασθενείς και σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια (όπως προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και ιστορικό αγγειακών νόσων ή θρομβωτικών επεισοδίων, σε ασθενείς με επίκτητες ή κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές, σε ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινησίας, σε ασθενείς με σοβαρή υποογκαιμία, σε ασθενείς με νόσους που αυξάνουν τη γλοιότητα του αίματος), πρέπει να επιδεικνύεται μεγάλη προσοχή.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο για ανεπιθύμητες θρομβοεμβολικές αντιδράσεις, τα προϊόντα της IVIg πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη εφικτή δόση.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με IVIg. Στα περισσότερα περιστατικά έχουν διαπιστωθεί παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, υποογκαιμία, υπερβολικό βάρος σώματος, ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ηλικία άνω των 65.

Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης της IVIg. Παρά το γεγονός ότι αυτές οι αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν συσχετιστεί με τη χρήση πολλών εκ των προϊόντων της IVIg που έχουν άδεια κυκλοφορίας, τα οποία περιέχουν διάφορα έκδοχα όπως σακχαρόζη, γλυκόζη και μαλτόζη, εκείνα που περιέχουν σακχαρόζη ως σταθεροποιητή, είναι υπεύθυνα για ένα δυσανάλογο μερίδιο επί του συνολικού αριθμού. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης προϊόντων της IVIg που δεν περιέχουν αυτά τα έκδοχα. Το Flebogamma DIF δεν περιέχει σακχαρόζη, μαλτόζη ή γλυκόζη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν κίνδυνο για οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τα προϊόντα της IVIg πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη εφικτή δόση.

Σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας (AMS)

Σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας έχει αναφερθεί σε σχέση με θεραπεία με IVIg. Η διακοπή της θεραπείας με IVIg έχει οδηγήσει σε ύφεση του συνδρόμου άσηπτης μηνιγγίτιδας εντός μερικών ημερών χωρίς συνέπειες. Το σύνδρομο ξεκινά συνήθως εντός μερικών ωρών έως 2 ημερών μετά τη θεραπεία με IVIg. Οι μελέτες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι συχνά θετικές για την πλειοκυττάρωση με έως αρκετές χιλιάδες κύτταρα ανά mm³, κυρίως από την κοκκιοκυτταρική σειρά, και αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών έως αρκετές εκατοντάδες mg/dl. Το σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας εμφανίζεται συχνότερα σε σχέση με θεραπεία με IVIg σε υψηλή δοσολογία (2 g/kg).

Αιμολυτική αναιμία

Τα προϊόντα IVIg μπορεί να περιέχουν αντισώματα ομάδων αίματος, τα οποία μπορεί να δρουν ως αιμολυσίνες και να προκαλούν *in vivo* συγκόλληση των ερυθροκυττάρων με τις ανοσοσφαιρίνες προκαλώντας θετική άμεση αντίδραση αντισφαιρίνης (δοκιμασία Coombs) και σπάνια αιμόλυση. Αιμολυτική αναιμία μπορεί να δημιουργηθεί ως συνέπεια της θεραπείας με προϊόντα IVIg λόγω της αυξημένης απομάκρυνσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα IVIg πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρεμβολή με ορολογικές δοκιμασίες

Μετά την έγχυση ανοσοσφαιρίνης, η πρόσκαιρη αύξηση των διαφόρων παθητικώς μεταφερόμενων στο αίμα των ασθενών αντισωμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα κατά τις ορολογικές δοκιμασίες.

Η παθητική μεταφορά αντισωμάτων σε αντιγόνα ερυθροκυττάρων, όπως για παράδειγμα στα A, B, D μπορεί να παρεμβληθεί σε ορισμένες ορολογικές δοκιμασίες για αντισώματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, για παράδειγμα στην άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (DAT, άμεση δοκιμασία Coombs).

Μεταδοτικοί παράγοντες

Τα καθιερωμένα μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που προκαλούνται από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, παρασκευασμένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, συνίστανται από την επιλογή των δοτών, από τον έλεγχο των μεμονωμένων δωρεών και των δεξαμενών πλάσματος για συγκεκριμένους δείκτες λοιμώξεων και από την τήρηση αποτελεσματικών σταδίων κατά τη διαδικασία παρασκευής για την αδρανοποίηση/απομάκρυνση ιών. Ωστόσο, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Το ίδιο επίσης ισχύει και για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και άλλους παθογόνους οργανισμούς.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ιούς με περίβλημα, όπως οι HIV, HBV και HCV και για τους ιούς χωρίς περίβλημα HAV και παρβοϊός B19.

Υπάρχει καθυστερημένη κλινική εμπειρία σχετικά με την έλλειψη μετάδοσης ηπατίτιδας Α ή παρβοϊού Β19 με ανοσοσφαιρίνες και επίσης εικάζεται ότι το περιεχόμενο σε αντισώματα συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ασφάλεια από ιούς.

Κάθε φορά που χορηγείται το Flebogamma DIF σε κάποιον ασθενή, συνιστάται ανεπιφύλακτα να αναγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να γίνεται συσχετισμός μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς κατά τη χορήγηση του Flebogamma DIF σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς

Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς για μία περίοδο τουλάχιστον 6 εβδομάδων έως και 3 μηνών, όπως τα εμβόλια της ιλαράς, της ερυθράς, της παρωτίτιδας και της ανεμοβλογιάς. Μετά τη χορήγηση του προϊόντος αυτού πρέπει να μεσολαβήσει ένα διάστημα 3 μηνών πριν από τον εμβολιασμό με εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς. Στην περίπτωση της ιλαράς, αυτή η εξασθένηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων μπορεί να διαρκέσει έως και για 1 χρόνο. Συνεπώς, πρέπει να ελέγχεται η κατάσταση των αντισωμάτων των ασθενών που εμβολιάζονται κατά της ιλαράς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αναμένεται ότι οι ίδιες αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται στους ενήλικες μπορεί να παρουσιαστούν και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση κατά την κύηση σε ανθρώπους δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και, συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται μόνο με προσοχή σε εγκύους και σε θηλάζουσες μητέρες. Έχει φανεί ότι τα προϊόντα IVIg διαπερνούν τον πλακούντα, σε αυξανόμενο επίπεδο κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η κλινική εμπειρία με τις ανοσοσφαιρίνες υποδηλώνει ότι δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στη διάρκεια της κύησης ή στο έμβρυο και στο νεογνό.

Θηλασμός

Οι ανοσοσφαιρίνες εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και ενδέχεται να συμβάλλουν στην προστασία του νεογνού από παθογόνους παράγοντες που έχουν ως πύλη εισόδου τους βλεννογόνους.

Γονιμότητα

Η κλινική εμπειρία με τις ανοσοσφαιρίνες υποδηλώνει ότι δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να μειωθεί από κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ζάλη, που σχετίζονται με το Flebogamma DIF. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιμένουν μέχρι αυτές να υποχωρήσουν πριν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ενδέχεται περιστασιακά να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ρίγη, κεφαλαλγία, ζάλη, πυρετός, έμετος, αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία, αρθραλγία, χαμηλή αρτηριακή πίεση και μετρίου βαθμού οσφυαλγία.

Οι ανθρώπινες φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες σπανίως μπορούν να προκαλέσουν αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αναφυλακτική καταπληξία, ακόμη κι όταν ο ασθενής δεν έχει δείξει υπερευαισθησία σε προηγούμενη χορήγηση.

Με την ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη έχουν παρατηρηθεί περιστατικά αναστρέψιμης ασηπτικής μηνιγγίτιδας και σπάνια περιστατικά παροδικών δερματικών αντιδράσεων (μεταξύ άλλων δερματικός ερυθηματώδης λύκος - συχνότητα μη γνωστή). Έχουν παρατηρηθεί αναστρέψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις σε ασθενείς, ιδίως σε εκείνους που ανήκουν στις ομάδες αίματος Α, Β και ΑΒ. Σπάνια, ενδέχεται να αναπτυχθεί αιμολυτική αναιμία που απαιτεί μετάγγιση, μετά από θεραπεία με υψηλή δόση IVIg (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Έχει παρατηρηθεί αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης ορού και/ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Πολύ σπάνια: Θρομβοεμβολικές αντιδράσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις.

Για την ασφάλεια, αναφορικά με μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Πινακοποιημένη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω ακολουθεί την κατηγοριοποίηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (επίπεδο κατηγορίας/οργανικού συστήματος και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν εκτιμηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:

- πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs) σε κλινικές μελέτες με το Flebogamma DIF 50 mg/ml.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Ζάλη	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση, υπέρταση, διαστολική υπέρταση, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βρογχίτιδα, βήχας, δύσπνοια	Όχι συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση, κνησμώδες εξάνθημα, δερματίτιδα από επαφή	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, αντίδραση της θέσης ένεσης	Συχνές
	Ρίγη, εξασθένιση, άλγος, φλεγμονή της θέσης έγχυσης, οίδημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, πρήξιμο της θέσης ένεσης, μετανάστευση εμφυτεύματος	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Δοκιμασία Coombs θετική, μειωμένη αρτηριακή συστολική πίεση, αυξημένη αρτηριακή συστολική πίεση, αυξημένη θερμοκρασία σώματος	Όχι συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου μετά την κυκλοφορία, οι οποίες ελήφθησαν μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος για αμφοτέρως τις συγκεντρώσεις, ήταν θωρακικό άλγος, έξαψη, αυξημένη και μειωμένη αρτηριακή πίεση, κακουχία, δύσπνοια, ναυτία, έμετος, πυρεξία, οσφυαλγία, κεφαλαλγία και ρίγη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα ασφαλείας από 29 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≤ 17 ετών) που περιλαμβάνονται στις μελέτες του Συνδρόμου Πρωτοπαθούς Ανοσοανεπάρκειας (PID). Παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό κεφαλαλγίας, πυρεξίας, ταχυκαρδίας και υπότασης ήταν υψηλότερο στα παιδιά από ό,τι σε ενήλικες. Η αξιολόγηση των ζωτικών σημείων σε κλινικές δοκιμές του παιδιατρικού πληθυσμού δεν έδειξε καμία εικόνα κλινικώς σημαντικών αλλαγών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,
τηλ: (+ 30) 21 32040380/337, φαξ: (+ 30) 21 06549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, φαξ: (+ 357) 22608649,
ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με υγρά και υπεργλοιότητα, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ασθενών ή ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία του Flebogamma DIF σε παιδιά δεν έχουν εξακριβωθεί. Ωστόσο, όπως και στους ενήλικες, η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με υγρά και υπεργλοιοτήτα όπως και με κάθε αιμοσφαιρίνη που χορηγείται ενδοφλέβια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες: ανοσοσφαιρίνες, φυσιολογικές ανθρώπινες, για ενδαγγειακή χορήγηση, κωδικός ATC: J06BA02.

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη περιέχει κυρίως ανοσοσφαιρίνη G (IgG) με ένα ευρύ φάσμα αντισωμάτων έναντι λοιμογόνων παραγόντων.

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη περιέχει αντισώματα IgG τα οποία υπάρχουν στο φυσιολογικό πληθυσμό. Συνήθως παρασκευάζεται από δεξαμενή πλάσματος από όχι λιγότερους από 1.000 δότες. Έχει κατανομή υποκατηγοριών ανοσοσφαιρίνης G σε στενή αναλογία με εκείνη που υπάρχει στο εγγενές πλάσμα του ανθρώπινου αίματος.

Επαρκείς δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορούν να αποκαταστήσουν τα μη φυσιολογικά, χαμηλά επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης G στο φυσιολογικό εύρος τιμών.

Ο μηχανισμός δράσης σε ενδείξεις διαφορετικές από εκείνες της θεραπείας υποκατάστασης δεν έχει γίνει απόλυτα σαφές, περιλαμβάνει όμως ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις. Μια σημαντική αύξηση των μέσων επιπέδων των αιμοπεταλίων επιτεύχθηκε σε μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα (64.000/μl), αν και τα φυσιολογικά επίπεδα δεν επιτεύχθηκαν.

Τρεις κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί με Flebogamma DIF. Στις δύο το Flebogamma DIF χορηγήθηκε ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια (μία σε ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών και μία άλλη σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 έως 16 ετών) και στην τρίτη χορηγήθηκε για την ανοσορρύθμιση σε ενήλικες ασθενείς με ανοσιακή θρομβοπενική πορφύρα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη είναι αμέσως και πλήρως βιοδιαθέσιμη στην κυκλοφορία του λήπτη, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Κατανέμεται σχετικά γρήγορα ανάμεσα στο πλάσμα και στο εξωαγγειακό υγρό. Μετά από περίπου 3 - 5 ημέρες επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ των ενδαγγειακών και εξωαγγειακών χώρων.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του Flebogamma DIF 50 mg/ml είναι περίπου 30 - 32 ημέρες. Αυτός ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, ειδικότερα σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας.

Η IgG και τα συμπλέγματα της IgG διασπώνται σε κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναμένονται διαφορές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσεων διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντίκια. Η απουσία θνησιμότητας κατά τη διάρκεια των προκλινικών μελετών χρησιμοποιώντας δόσεις Flebogamma DIF που έφταναν τα 2.500 mg/kg και η έλλειψη επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στο

αναπνευστικό, κυκλοφορικό και κεντρικό νευρικό σύστημα των ζώων, υποδεικνύουν την ασφάλεια του Flebogamma DIF.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στα έμβρυα δεν διεξήχθησαν, λόγω της πρόκλησης αντισωμάτων και της παρεμβολής από την ανάπτυξη αυτών. Οι επιδράσεις του φαρμάκου στο ανοσοποιητικό σύστημα των νεογνών δεν μελετήθηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

D-σορβιτόλη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ή 400 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου II) με πώμα (Χλώρο-βουτυλ-ελαστικό).

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το προϊόν πρέπει να αποκτά τη θερμοκρασία του δωματίου ή του σώματος πριν από τη χρήση.

Το προϊόν θα πρέπει να είναι διαυγές είτε ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο ή υποκίτρινο. Τα διαλύματα που είναι θολά ή έχουν ιζήματα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/404/001-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απρίλιος 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2018

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>