

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 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 (vedere paragrafo 4.4).
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

- AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di uno specialista nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e il regime posologico dipendono dall'indicazione.

Nella terapia sostitutiva può rendersi necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in base alla risposta farmacocinetica e clinica. 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 5 - 6 g/l. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia per raggiungere l'equilibrio. 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 5 - 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 congiuntamente all'incidenza dell'infezione. Per ridurre il tasso di infezione, potrebbe essere necessario l'aumento della dose e puntare a dosi minime più alte.

Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica; ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica; AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti

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

Ipogammaglobulinemia nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

La dose raccomandata è compresa tra 0,2 e 0,4 g/kg ogni 3-4 settimane. Le concentrazioni minime devono essere mantenute sopra 5 g/l.

Trombocitopenia Immune Primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8 - 1 g/kg il primo giorno, 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.

Malattia di Kawasaki

Somministrare 1,6 - 2,0 g/kg in dosi frazionate in 2-5 giorni oppure 2,0 g/kg in dose singola. I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

I dosaggi raccomandati sono riassunti nella seguente tabella:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva nell'immunodeficienza primaria	- dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg - successivamente: 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 nell'immunodeficienza secondaria	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane per ottenere una concentrazione minima di IgG di almeno 5 - 6 g/l
AIDS congenito	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Ipogammaglobulinemia (< 4 g/l) in pazienti che sono stati sottoposti a 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
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	1,6 - 2 g/kg o 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

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 ed aggiustata in base al risultato clinico delle sopramenzionate condizioni, la posologia nei bambini e negli adolescenti (2-18) non è considerata diversa da quella degli adulti.

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. Se 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 o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4.).

Ipersensibilità alle immunoglobuline umane, in particolare in pazienti che presentano anticorpi anti-IgA.

Intolleranza 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sorbitolo

Ogni ml di questo prodotto medicinale contiene 50 mg di sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari d'intolleranza al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

In persone di età superiore a 2 anni con IEF, si sviluppa una spontanea avversione ad alimenti contenenti fruttosio e può essere collegata con il manifestarsi dei sintomi (vomito, disordini gastro-intestinali, apatia, ritardo nel peso e nell'altezza). Pertanto, ciascun paziente dev'essere sottoposto a una dettagliata anamnesi sui sintomi dell'IEF, prima di ricevere Flebogamma DIF. In caso di somministrazione accidentale e sospetta intolleranza al fruttosio, la somministrazione deve essere immediatamente sospesa, la normale glicemia deve essere ristabilita e la funzione degli organi deve essere stabilizzata tramite terapia intensiva.

Non si prevedono interferenze con la determinazione della glicemia.

Alcune reazioni avverse gravi da farmaci 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 qualsiasi sintomo durante il tempo dell'infusione.

Alcune reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente:

- in caso di velocità d'infusione elevata
- 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 di tempo dalla precedente infusione.

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, per rilevare potenziali reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In caso di reazioni avverse, o si riduce la velocità d'infusione o la si interrompe.

Il trattamento richiesto dipende dalla natura e gravità dell'effetto indesiderato.

In caso di shock, è necessario adottare 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'utilizzo concomitante di diuretici dell'ansa.

Ipersensibilità

Vere reazioni d'ipersensibilità sono rare. Si possono verificare in pazienti con anticorpi anti-IgA.

Le IVIg non sono indicate in pazienti con deficit selettivo di IgA, laddove il deficit di IgA è l'unica anomalia.

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

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.

In caso d'insufficienza renale, va presa in considerazione l'interruzione della terapia con IVIg. Sebbene tali 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.

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

Sindrome di Meningite Asettica (AMS)

La meningite asettica si è manifestata in associazione con trattamento di IVIg. L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato a remissione di AMS entro pochi giorni senza postumi. La sindrome di solito inizia entro poche ore fino ai 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebro-spinale 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.

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 Coomb) 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).

Interferenza con test sierologici

Dopo l'infusione 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 Coomb).

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 HIV, HBV e HCV, e per virus non capsulati, come 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.

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 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 del prodotto, 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.

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 e alle madri che allattano al seno. E' stato dimostrato che le IVIg attraversano la placenta, aumentando dopo il terzo trimestre. L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono prevedibili effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato da agenti patogeni che hanno accesso all'organismo attraverso le mucose.

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

Reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e moderata lombalgia possono verificarsi occasionalmente.

Raramente le immunoglobuline umane normali causano un brusco abbassamento della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità ad una precedente somministrazione.

Dopo la somministrazione di immunoglobulina umana normale sono stati osservati casi di meningite asettica reversibile e rari casi di reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota). Reazioni emolitiche reversibili, sono state osservate, specialmente in quei pazienti che possiedono gruppi sanguigni A, B, e AB. Raramente si può sviluppare un'anemia emolitica che richieda una trasfusione dopo trattamento ad alte dosi con IVIg (vedere anche paragrafo 4.4).

È stato osservato un aumento del livello sierico di creatinina e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: reazioni tromboemboliche, quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venose profonde.

In merito alla 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.

Frequenza di Reazioni Avverse (ADRs) in studi clinici con Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA - Classificazione Sistemica Organica (SOC)	Reazione Avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Influenza, infezioni del tratto urinario	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Bicitopenia, riduzione dei globuli bianchi	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Vertigine, radicolite, sincope vasovagale, tremito	Non comune
Patologie dell'occhio	Congiuntivite, maculopatia, fotofobia	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio, vertigini	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Comune
	Ipertensione diastolica, arrossamento, ematoma, ipertensione, ipertensione sistolica, trombosi	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Gocciolamento nasale, sinusite, sibilo	Non comune

MedDRA - Classificazione Sistemica Organica (SOC)	Reazione Avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Distensione addominale, dolori addominali, dolore alla parte superiore dell'addome, diarrea, flatulenza, vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne, ecchimosi, eritema, prurito, eruzione	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale, mialgia	Comune
	Artralgia, crampi muscolari, rigidità muscolare, dolore al collo, dolore alle estremità	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, dolore, brividi	Comune
	Disagio toracico, dolore toracico, brividi, fatica, sensazione di freddo, irritabilità, sindrome parainfluenzale, infiammazione nel sito d'infusione, eritema nel sito d'iniezione, dolore nel sito d'iniezione, reazione nel sito d'iniezione, malessere, edema periferico	Non comune
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea	Comune
	Diminuzione della pressione diastolica, aumento della pressione sanguigna, aumento della pressione sistolica, diminuzione dell'emoglobina, aumento del battito cardiaco	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 4 pazienti pediatrici (quelli ≤ 17 anni) inclusi nello studio nella Sindrome da Immunodeficienza Primaria (PID) ed i risultati per i 12 bambini (tra i 3 ed i 16 anni) inclusi nello studio ITP. È stato osservato che la percentuale di cefalea, brividi, piressia, 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 Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare al sovraccarico idrico e all'iperviscosità, particolarmente nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti anziani o pazienti con compromissione renale.

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

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

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.

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.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 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 o corporea 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'AUTORIZZAZIONI 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 10/2018

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