

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală .....100 mg  
(puritate de cel puțin 97% IgG)

Fiecare flacon a 50 ml conține: imunoglobulină umană normală 5 g

Fiecare flacon a 100 ml conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Fiecare flacon a 200 ml conține: imunoglobulină umană normală 20 g

Distribuția subclaselor de IgG (valori aprox.):

IgG<sub>1</sub> 66,6%

IgG<sub>2</sub> 27,9%

IgG<sub>3</sub> 3,0%

IgG<sub>4</sub> 2,5%

Conținutul maxim de IgA este 100 micrograme/ml.

Produs din plasma donatorilor umani.

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml conține D-sorbitol 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau galben deschis.

Soluția Flebogamma DIF este izotonă, cu o osmolalitate cuprinsă între 240 și 370 mOsm/kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție la adulți, copii și adolescenți (2-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară, cu producere scăzută de anticorpi (vezi pct. 4.4).
- Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu leucemie limfocitară cronică, la care profilaxia cu antibiotice a eșuat.
- Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu mielom multiplu în faza de platou, care nu au răspuns la imunizarea pneumococică.
- Hipogamaglobulinemie la pacienți după transplant alogen de celule stem hematopoietice (HSCT).
- SIDA congenitală, cu infecții bacteriene recurente.

Tratament imunomodulator la adulți, copii și adolescenți (2-18 ani) în:

- Trombocitopenia imună primară (PTI), la pacienți cu risc crescut de hemoragie sau anterior intervenției chirurgicale, pentru corectarea numărului de trombocite.
- Sindromul Guillain Barré.
- Boala Kawasaki.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Terapia de substituție trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

##### Doze

Doza și schema terapeutică depind de indicație.

În terapia de substituție, doza trebuie stabilită individual, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic. Se recomandă următoarele scheme terapeutice.

##### Terapia de substituție în sindromul de imunodeficiență primară

Schema terapeutică trebuie să asigure o concentrație minimă de IgG (măsurată înainte de următoarea administrare) de cel puțin 5 la 6 g/l. Sunt necesare trei până la șase luni după inițierea tratamentului pentru a realiza un echilibru. Doza inițială recomandată este 0,4 - 0,8 g/kg, administrată odată, urmată de o doză de cel puțin 0,2 g/kg, administrată la interval de trei sau patru săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge o concentrație plasmatică minimă de 5 - 6 g/l este de ordinul a 0,2 - 0,8 g/kg și lună. Intervalul de administrare în care se atinge starea de echilibru variază între 3 - 4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime trebuie măsurate și evaluate în conjuncție cu incidența infecției. Pentru a reduce incidența infecțiilor poate fi necesară creșterea dozei, pentru atingerea unor concentrații plasmatice minime mai mari.

Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu leucemie limfocitară cronică, la care tratamentul profilactic cu antibiotice a eșuat; hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu mielom multiplu în faza de platou care nu au răspuns la imunizarea pneumococică; SIDA congenitală cu infecții bacteriene recurente

Doza recomandată este 0,2 - 0,4 g/kg, la interval de trei sau patru săptămâni.

Hipogamaglobulinemie la pacienți după transplant alogen de celule stem hematopietice

Doza recomandată este 0,2 - 0,4 g/kg, la interval de trei sau patru săptămâni. Concentrațiile plasmatice minime trebuie menținute peste 5 g/l.

Trombocitopenie imună primară

Sunt două scheme alternative de tratament:

- 0,8 - 1 g/kg în ziua unu, doză care poate fi repetată o dată în interval de 3 zile
- 0,4 g/kg zilnic, timp de două până la cinci zile.

Tratamentul poate fi repetat dacă are loc o recidivă.

### Sindrom Guillain Barré

0,4 g/kg pe zi, în decurs de 5 zile.

### Boală Kawasaki

Doza de 1,6 - 2,0 g/kg trebuie administrată divizată, timp de două până la cinci zile sau ca doză unică de 2,0 g/kg. Pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Dozele recomandate sunt rezumate în următorul tabel:

| <b>Indicație</b>  | <b>Doză</b>  | <b>Frecvența perfuziilor</b>  |
|---|--|---|
| Terapie de substituție în imunodeficiența primară   | - doza inițială:<br>0,4 - 0,8 g/kg<br>- în continuare:<br>0,2 - 0,8 g/kg | la interval de 3 - 4 săptămâni pentru a obține o concentrație minimă de IgG de cel puțin 5 - 6 g/l                                |
| Terapie de substituție în imunodeficiența secundară   | 0,2 - 0,4 g/kg   | la interval de 3 - 4 săptămâni pentru a obține o concentrație minimă de IgG de cel puțin 5 - 6 g/l                                |
| SIDA congenitală  | 0,2 - 0,4 g/kg   | la interval de 3 - 4 săptămâni  |
| Hipogamaglobulinemie (< 4 g/l) la pacienți după transplant alogen de celule stem hematopoietice | 0,2 - 0,4 g/kg   | la interval de 3 - 4 săptămâni pentru a obține o concentrație minimă de IgG peste 5 g/l   |
| Tratament imunomodulator:   |  |   |
| Trombocitopenie imună primară   | 0,8 - 1 g/kg<br>sau<br>0,4 g/kg pe zi                                    | în ziua 1, posibil repetată o dată într-un interval de 3 zile<br>timp de 2 - 5 zile   |
| Sindrom Guillain Barré  | 0,4 g/kg pe zi   | timp de 5 zile  |
| Boală Kawasaki  | 1,6 - 2 g/kg<br>sau<br>2 g/kg  | în doze divizate în decurs de 2 - 5 zile în asociere cu acid acetilsalicilic<br>în doză unică în asociere cu acid acetilsalicilic |

### Copii și adolescenți

Flebogamma DIF 100 mg/ml este contraindicat la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2ani (vezi punctul 4.3).

Schema terapeutică pentru copii și adolescenți (2-18 ani) nu este diferită de cea utilizată la adulți pentru fiecare indicație dată, dozele fiind ajustate în funcție de greutatea corporală și de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

### Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Flebogamma DIF 100 mg/ml trebuie perfuzat intravenos, cu o viteză inițială de 0,01 ml/kg per minut, în primele treizeci de minute. Dacă este tolerată, se trece la administrarea cu viteza de 0,02 ml/kg/min

pentru următoarele 30 de minute. În continuare, dacă este tolerată se crește viteza de administrare la 0,04 ml/kg per minut pentru cel de-al treilea interval de 30 de minute. Dacă pacientul tolerează bine perfuzia, creșteri suplimentare ale vitezei de perfuzare de 0,02 ml/kg per minut pot fi efectuate la intervale de 30 de minute până la viteza maximă de 0,08 ml/kg per min.

S-a raportat că frecvența reacțiilor adverse la IgIV crește odată cu viteza de perfuzare. Vitezele de perfuzare în timpul primelor perfuzii trebuie să fie mici. Dacă nu apar reacții adverse, viteza de administrare pentru perfuziile următoare poate fi crescută treptat până la viteza maximă. La pacienții cu antecedente de reacții adverse, se recomandă să se reducă viteza de administrare a perfuziilor următoare și limitarea vitezei maxime de administrare la 0,04 ml/kg/min sau administrarea IgIV la o concentrație de 5% (vezi pct. 4.4).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate la imunoglobuline umane, în special la pacienții cu anticorpi împotriva IgA.

Intoleranță la fructoză (vezi pct. 4.4).

La sugari și copii mici (cu vârsta 0-2 ani), intoleranța ereditară la fructoză (IEF) este posibil să nu fie diagnosticată și poate fi letală; ca urmare, la această grupă de pacienți nu trebuie să se administreze acest medicament.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Sorbitol

**Fiecare ml din acest medicament conține sorbitol 50 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.**

**La persoanele cu vârsta peste 2 ani și IEF, se poate dezvolta spontan o aversiune la fructoza din alimente, care poate fi asociată cu debutul simptomatologiei (vărsături, tulburări gastro-intestinale, apatie, reducere a ritmului de creștere în înălțime și greutate). Ca urmare, înainte de administrarea Flebogamma DIF, la fiecare pacient trebuie efectuată o anamneză amănunțită cu privire la simptomele IEF.**

**În caz de administrare accidentală și suspiciune de intoleranță la fructoză, perfuzia trebuie oprită imediat, valorile normale ale glicemiei trebuie restabilite și funcțiile organelor trebuie stabilizate prin măsuri de terapie intensivă.**

**Nu se anticipează interferențe cu determinarea glicemiei.**

Anumite reacții adverse severe pot fi asociate cu debitul de perfuzare. Viteza de perfuzare recomandată indicată la pct. 4.2. trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și cu atenție pentru decelarea apariției oricăror simptome în timpul administrării perfuziei.

Anumite reacții adverse pot interveni mai frecvent

- în cazul unui debit crescut de perfuzare
- la pacienți cărora li se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată sau în cazuri rare, când medicamentul conținând imunoglobulină umană normală este înlocuit sau când s-a scurs mult timp de la administrarea anterioară.

Deseori, complicațiile posibile pot fi evitate dacă se asigură faptul că pacienții:

- nu sunt sensibili la imunoglobulina umană normală, prin injectarea inițială a medicamentului (cu viteză redusă de 0,01 ml/kg per min)
- sunt atent monitorizați pentru decelarea oricărui simptom pe durata perfuziei. În special pacienții cărora nu li s-a administrat niciodată imunoglobulină umană normală, pacienții la care s-a administrat anterior un alt medicament conținând IgIV sau în cazul în care a trecut un

interval lung de la perfuzia precedentă, trebuie monitorizați în timpul primei perfuzii și în prima oră după prima perfuzie, pentru a decela posibilele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 de minute după administrare.

În caz de reacții adverse, viteza de administrare trebuie redusă sau oprită perfuzia. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse. În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

La toți pacienții administrarea IgIV necesită:

- hidratarea adecvată înainte de inițierea perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea valorilor creatininemiei
- evitarea utilizării concomitente a diureticilor de ansă

### Hipersensibilitate

Reacțiile adevărate de hipersensibilitate sunt rare. Acestea pot interveni la pacienții cu anticorpi anti-IgA.

Administrarea IgIV nu este indicată la pacienții cu deficit selectiv de IgA, în cazul în care este implicat doar deficitul de IgA.

Rar, administrarea de imunoglobulină umană normală poate provoca o scădere a tensiunii arteriale, asociată cu reacție anafilactică, chiar la pacienți care toleraseră tratamentul anterior cu imunoglobulină umană normală.

### Tromboembolism

Există dovezi clinice ale asocierii administrării de IgIV cu evenimente tromboembolice cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (incluzând accidentul ischemic vascular cerebral tranzitoriu), embolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă, despre care se presupune că sunt legate de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin influxul mare de imunoglobulină la pacienții expuși riscului. Trebuie acordată atenție prescrierii și perfuzării de IgIV la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (cum ar fi vârsta avansată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu tulburări trombofilice dobândite sau ereditare, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă și pacienți cu boli care măresc vâscozitatea sângelui).

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate cu o viteză de perfuzare minimă și în dozele recomandate.

### Insuficiență renală acută

Cazuri de insuficiență renală acută au fost raportate la pacienți care urmează tratament cu IgIV. În cele mai multe cazuri, au fost identificați factori de risc cum ar fi insuficiența renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, obezitate, administrare concomitentă de medicamente nefrotoxice sau vârsta peste 65 de ani.

În cazul insuficienței renale, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de IgIV. Deși aceste raportări de disfuncție renală și insuficiență renală acută au fost asociate cu utilizarea multora dintre medicamentele autorizate care conțin IgIV, care conțin diverși excipienți cum sunt zahăr, glucoză și maltoză, acelea care conțin zahăr ca stabilizator au fost responsabile pentru un procent disproporțional din numărul total. La pacienții expuși riscului, trebuie luată în considerare utilizarea medicamentelor IgIV care nu conțin acești excipienți. Flebogamma DIF nu conține zahăr, maltoză sau glucoză.

La pacienții care prezintă risc de insuficiență renală acută, medicamentele IgIV trebuie administrate în doze și la debite minime.

### Sindromul meningitei aseptice (SMA)

Sindromul meningitei aseptice a fost raportat în asociere cu tratamentul cu IgIV. Întreruperea tratamentului cu IgIV a avut ca rezultat remisia SMA în decurs de câteva zile, fără sechele. De obicei sindromul debutează în câteva ore până la 2 zile de la tratamentul cu IgIV. Lichidul cerebrospinal studiat este frecvent pozitiv, cu pleocitoză cu valori de mai multe mii de celule per mm<sup>3</sup>, predominante fiind seriile granulocitare și concentrații mari de proteine de mai multe sute de mg/ml. SMA poate să apară mai frecvent în asociere cu tratamentul cu IgIV în cazul utilizării de doze mari (2 g/kg).

### Anemie hemolitică

Medicamentele care conțin IgIV pot avea în compoziție anticorpi de grup sanguin, care pot acționa ca hemolizine și pot induce aderarea *in vivo* a imunoglobulinei de eritrocite, producând o reacție antiglobulină pozitivă directă (testul Coombs) și, rar, hemoliză. Anemia hemolitică poate să apară după administrarea intravenoasă a IgIV, ca urmare a sechestrării crescute a eritrocitelor. Pacienții cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor clinice de hemoliză (vezi pct.4.8).

### Interferare cu testele serologice

După injectarea imunoglobulinei, creșterea tranzitorie a titrului de anticorpi transferați pasiv în sângele pacienților poate determina rezultate fals pozitiv ale testelor serologice.

Transmiterea pasivă de anticorpi față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru determinarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu testul direct antiglobulinic (DAT, testul Coombs direct).

### Microorganisme infecțioase transmisibile

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, testarea individuală a donărilor și a rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici ai infecției și includerea unor etape eficiente în procesul tehnologic pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. În pofida acestui fapt, când sunt administrate medicamente preparate din sânge și plasmă umană, posibilitatea transmiterii de microorganisme infecțioase nu poate fi exclusă complet. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau recent apărute, precum și altor microorganisme patogene.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt HIV, VHB și VHC, și pentru virusurile neîncapsulate VHA și parvovirus B19.

Experiența clinică reconfirmă lipsa transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin intermediul imunoglobulinelor, prezența anticorpilor contribuind probabil la siguranța medicamentului.

Este recomandat insistent ca la fiecare administrare de Flebogamma DIF unui pacient, să fie înregistrat numele pacientului și numărul de lot al medicamentului, pentru a menține o legătură între pacient și lotul medicamentului.

### Studiu de siguranță post-autorizare

Un studiu de siguranță post-autorizare a sugerat o frecvență mai mare a perfuziilor asociate cu evenimente adverse posibil relaționate cu administrarea Flebogamma DIF 100 mg/ml, comparativ cu administrarea Flebogamma DIF 50 mg/ml (vezi pct. 5.1).

#### Copii și adolescenți

Se recomandă să se realizeze o monitorizare a semnelor vitale ale pacientului atunci când se administrează Flebogamma DIF pacienților copii și adolescenți.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobulină poate influența pe o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni eficacitatea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, oreionului și varicelei. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înaintea vaccinării cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perturbare a răspunsului la vacin poate dura timp de 1 an. Ca urmare, pacienților cărora li se administrează vaccinul rujeolic trebuie să li se verifice titrul anticorpilor.

#### Copii și adolescenți

Se anticipează ca aceleași interacțiuni menționate pentru adulți să fie prezente și la copii și adolescenți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită în studii clinice controlate și, ca urmare, trebuie administrat cu prudență femeilor gravide și celor care alăptează. A fost demonstrat că medicamentele care conțin IgIV traversează placentă, în concentrații crescătoare după trimestrul al treilea. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu este de așteptat niciun efect nociv asupra sarcinii sau fătului și nou-născutului.

#### Alăptarea

Imunoglobulinele sunt excretate în lapte și pot contribui la protecția neonatală față de germeni patogeni care au ca poartă de intrare mucoasa.

#### Fertilitatea

Experiența clinică cu imunoglobuline indică faptul că nu sunt anticipate efecte nocive asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi influențată de unele reacții adverse, cum sunt amețelile, asociate cu administrarea Flebogamma DIF. Pacienții care au prezentat reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să se remită, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumar al profilului de siguranță

Reacții adverse precum frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralгии, hipotensiune arterială și durere lombară moderată pot interveni ocazional.

Rareori imunoglobulinele umane normale pot provoca o reducere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a manifestat nicio hipersensibilitate la administrarea precedentă.

După administrarea de imunoglobulină umană normală s-au observat cazuri de meningită aseptică reversibilă și cazuri rare de reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat - cu frecvență necunoscută). Reacții hemolitice reversibile au fost observate la pacienții, în special la cei cu grupa

sanguină A, B și AB. Rar, anemia hemolitică care necesită transfuzie se poate dezvolta după tratamentul cu doze mari de IgIV (vezi deasemenea pct. 4.4).

Au fost observate creșterea concentrației creatininei serice și/sau insuficiență renală acută.

Foarte rar: reacții tromboembolice cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar, tromboze venoase profunde.

Pentru măsurile de siguranță cu privire la transmiterea microorganismelor infecțioase, vezi pct. 4.4.

#### Lista sub formă de tabel al reacțiilor adverse

A fost observată creșterea incidenței reacțiilor adverse raportate în studii clinice posibil asociate cu viteza de perfuzare crescută (vezi pct. 4.2).

În tabelul de mai jos reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenul preferat).

Frecvențele au fost evaluate în concordanță cu următoarele convenții:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )
- foarte rare ( $< 1/10000$ )
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse în studiile clinice cu Flebogamma DIF 100 mg/ml

| <b>MedDRA clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b> | <b>Reacții adverse</b>  | <b>Frecvența</b>    |
|---|---|---------------------|
| Infecții și infestări   | Gripă, infecție a tractului urinar  | Mai puțin frecvente |
| Tulburări hematologice și limfatic                            | Bicitopenie, leucopenie   | Mai puțin frecvente |
| Tulburări metabolice și de nutriție                           | Anorexie  | Mai puțin frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos                               | Cefalee   | Foarte frecvente    |
|   | Amețeli, sindrom radicular, sincopă vago-vagală, tremurături  | Mai puțin frecvente |
| Tulburări oculare   | Conjunctivită, maculopatie, fotofobie   | Mai puțin frecvente |
| Tulburări acustice și vestibulare                             | Otalgie, vertij   | Mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace  | Tahicardie  | Frecvente           |
| Tulburări vasculare   | Hipotensiune arterială  | Frecvente           |
|   | Hipotensiune arterială diastolică, eritem facial tranzitor, hematoame, hipertensiune arterială, hipertensiune arterială sistolică, tromboză | Mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale              | Hemaj, dureri ale sinusurilor, wheezing   | Mai puțin frecvente |



| <b>MedDRA clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b> | <b>Reacții adverse</b>   | <b>Frecvența</b>    |
|---|--|---------------------|
| Tulburări gastro-intestinale                                  | Greață   | Frecvente           |
|   | Distensie abdominală, dureri abdominale, dureri abdominale superioare, diaree, flatulență, vărsături   | Mai puțin frecvente |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                | Acnee, echimoze, eritem, prurit, erupții cutanate tranzitorii  | Mai puțin frecvente |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv      | Lombalgie, mialgie   | Frecvente           |
|   | Artralgie, spasme musculare, senzație de constricție musculară, dureri de gât, dureri ale extremităților   | Mai puțin frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare      | Durere, febră, frisoane  | Frecvente           |
|   | Disconfort în piept, dureri în piept, frisoane, fatigabilitate, senzație de frig, stare de nervozitate, simptome pseudogripale, reacții legate de administrare, eritem la nivelul locului administrare, durere la nivelul locului administrare, reacție la nivelul locului administrare, stare generală de rău, edeme periferice | Mai puțin frecvente |
| Investigații diagnostice                                      | Creșterea temperaturii corpului  | Frecvente           |
|   | Tensiune arterială diastolică scăzută, creșterea tensiunii arteriale, creșterea tensiunii arteriale sistolice, scăderea hemoglobinei, ritm cardiac crescut   | Mai puțin frecvente |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse la medicament cel mai raportate după punerea pe piață, primite după autorizarea produsului pentru ambele concentrații, au fost durerile toracice, îmbujorarea, creșterea și scăderea tensiunii arteriale, starea generală de rău, dispneea, greața, vărsăturile, pirexia, durerile de spate, cefaleea și frisoanele.

#### Copii și adolescenți

Au fost evaluate rezultatele privind siguranța provenite de la 4 copii și adolescenți (cei cu vârsta ≤ 17 ani) incluși în studiile PID și rezultatele provenite de la 12 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani) incluși în studiul ITP. S-a observat că incidența cazurilor de cefalee, frisoane, febră, greață, vărsături, hipotensiune, creștere a ritmului cardiac și dureri de spate a fost mai mare la copii și adolescenți decât cea observată la adulți. Cianoza a fost raportată la un copil, dar nu și la adulți. Evaluarea semnelor vitale în cadrul studiilor clinice privind populația de copii și adolescenți nu a indicat niciun tipar de modificări semnificative din punct de vedere clinic.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, inclusiv pacienții în vârstă sau pacienții cu insuficiență renală.

### Copii și adolescenți

Informațiile privind supradozajul cu Flebogamma DIF la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Cu toate acestea, ca și la adulți, supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, similar administrării intravenoase a oricărei alte imunoglobuline.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunoseruri și imunoglobuline: imunoglobulină umană normală pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi împotriva microorganismelor infecțioase.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți în populația normală. De regulă, este preparată dintr-o rezervă plasmatică acumulată de la nu mai puțin de 1000 donatori. Are o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G apropiată de aceea din plasma umană originală.

Doze adecvate din acest medicament pot reface valorile anormal de scăzute ale imunoglobulinei G, până la limitele valorilor normale.

Mecanismul de acțiune în cazul altor indicații, în afară de terapia de substituție, nu este complet elucidat, dar include efecte imunomodulatorii.

Trei studii clinice au fost efectuate cu Flebogamma DIF, unul referitor la terapia de substituție la pacienți cu imunodeficiență primară (atât la adulți, cât și la copii cu vârsta peste 6 ani) și două referitoare la acțiunea imunomodulatoare la pacienți diagnosticați cu purpura trombocitopenică imună (unul efectuat la pacienți adulți și altul atât la adulți, cât și la copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 16 ani).

În cadrul unui studiu de siguranță post-autorizare, care a inclus 66 pacienți, în cazul utilizării Flebogamma DIF 100 mg/ml s-a înregistrat o frecvență mai mare (18,46%, n=24/130) a perfuziilor asociate cu evenimente adverse posibil relaționate, comparativ cu administrarea Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Cu toate acestea, un subiect tratat cu Flebogamma DIF 100 mg/ml a prezentat episoade ușoare de cefalee la toate perfuziile și încă un pacient a manifestat 2 episoade de febră cu valori foarte mari la 2 perfuzii. Merită să se ia în considerare faptul că reacțiile adverse prezentate de acești doi subiecți au contribuit la frecvența mai mare a perfuziilor asociate cu reacții adverse în cadrul acestui grup. Nu au existat alți subiecți cu mai mult de 1 perfuzie asociată cu reacții adverse, în ambele grupuri.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și complet în circulația beneficiarului după administrare intravenoasă. Este distribuită relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se atinge echilibrul între compartimentele intra- și extravasculare.

Flebogamma DIF 100 mg/ml are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 34-37 zile. Acest timp de înjumătățire plasmatică poate varia de la pacient la pacient, în special în imunodeficiența primară.

IgG și complexele IgG sunt separate în celulele sistemului reticuloendotelial.

### *Copii și adolescenți*

Nu se anticipează diferențe în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice la copii și adolescenți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Au fost efectuate studii de toxicitate în cazul administrării de doze unice la șobolani și șoareci. Absența mortalității în studiile non-clinice efectuate cu doze de Flebogamma DIF de până la 2500 mg/kg și lipsa oricărui efect nociv important confirmat care afectează aparatul respirator, circulator și sistemul nervos central al animalelor tratate, vin în sprijinul siguranței Flebogamma DIF.

Testarea toxicității după administrarea de doze repetate și studiile de toxicitate embriofetale sunt nepracticabile, din cauza inducerii și interferenței cu anticorpii. Efectele medicamentului asupra sistemului imunitar al puiului nou-născut nu au fost studiate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

D-sorbitol

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

50 ml, 100 ml sau 200 ml soluție în flacoane (sticlă tip II) cu dop (cauciuc clorobutilic).

Mărimi de ambalaj: un flacon

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Medicamentul trebuie să fie adus la temperatura camerei sau a corpului înainte de utilizare.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau gălbuie. Soluțiile care sunt tulburi sau au sedimente nu trebuie utilizate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/07/404/006-008

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 august 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

10/2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.