

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală50 mg
(puritate de cel puțin 97% IgG)

Fiecare flacon a 10 ml conține: imunoglobulină umană normală 0,5 g

Fiecare flacon a 50 ml conține: imunoglobulină umană normală 2,5 g

Fiecare flacon a 100 ml conține: imunoglobulină umană normală 5 g

Fiecare flacon a 200 ml conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Fiecare flacon a 400 ml conține: imunoglobulină umană normală 20 g

Distribuția subclaselor de IgG (valori aprox.):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Conținutul minim de IgG antirujeolică este 4,5 UI/ml.

Conținutul maxim de IgA este 50 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 (SIDP), cu producere scăzută de anticorpi.
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții diagnosticați cu infecții severe sau recurente, cu ineficiență a tratamentului antimicrobian și fie **eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)***, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l.

*ETDAS= eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Profilaxia rujeolei pre-/post-expunere pentru adulții, copiii și adolescenții (2-18 ani) susceptibili, la care imunizarea activă este contraindicată sau nu este recomandată.

De asemenea, trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea imunoglobulinei umane intravenoase în profilaxia rujeolei pre-/post-expunere și imunizarea activă.

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 (în asociere cu acid acetilsalicilic; vezi pct. 4.2).
- Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC).
- Neuropatie motorie multifocală (NMM).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Ig administrate IV trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor sistemului imun.

Doze

Doza și schema terapeutică depind de indicație.

Doza trebuie stabilită individual, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali.

Următoarele scheme terapeutice sunt oferite sub formă de recomandare.

Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară

Schema terapeutică trebuie să asigure o concentrație minimă de IgG (măsurată înainte de următoarea administrare) de cel puțin 6 g/l sau încadrată în intervalul de referință al valorilor normale pentru vârsta populațională. Sunt necesare 3-6 luni după inițierea tratamentului pentru a realiza un echilibru (concentrațiile de IgG la starea de 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 3-4 săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge o concentrație plasmatică minimă a IgG de 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 ale IgG trebuie măsurate și evaluate în conjuncție cu incidența infecției. Pentru a reduce incidența infecțiilor bacteriene, poate fi necesară creșterea dozei, pentru atingerea unor concentrații plasmatice minime mai mari.

Terapia de substituție în imunodeficiențele secundare (definite la pct. 4.1)

Doza recomandată este 0,2 - 0,4 g/kg, la interval de 3-4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime ale IgG trebuie măsurate și evaluate în asociere cu incidența infecțiilor. Doza trebuie ajustată conform necesităților, pentru a se obține protecția optimă împotriva infecțiilor: poate fi necesară o creștere a dozei la pacienții cu infecție persistentă; poate fi luată în considerare o reducere a dozei, odată ce infecția pacientului se remite complet.

Profilaxia rujeolei pre-/post-expunere

Profilaxia post-expunere

Dacă un pacient susceptibil a fost expus la rujeolă, o doză de 0,4 g/kg administrată cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile de la expunere trebuie să asigure un titru seric >240 mUI/ml de anticorpi antirujeolici pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni. Titrurile serice trebuie verificate după 2 săptămâni și susținute prin dovezi. O doză suplimentară de 0,4 g/kg, care poate fi repetată o dată după 2 săptămâni, poate fi necesară pentru a menține titrul seric >240 mUI/ml.

Dacă un pacient cu IDP/IDS a fost expus la rujeolă și primește în mod regulat perfuzii cu IgIV, trebuie luată în considerare administrarea unei doze suplimentare de IgIV cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile de la expunere. O doză de 0,4 g/kg trebuie să asigure un titru seric >240 mUI/ml de anticorpi de rujeolă timp de cel puțin 2 săptămâni.

Profilaxia pre-expunere

Dacă un pacient cu IDP/IDS prezintă un risc de expunere viitoare la rujeolă și primește o doză de întreținere IgIV mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la 0,53 g/kg. Aceasta trebuie să asigure un titru seric de >240 mUI/ml de anticorpi rujeolici timp de cel puțin 22 de zile după perfuzie.

Imunomodularea în:

Trombocitopenie imună primară

Sunt două scheme alternative de tratament:

- 0,8 - 1 g/kg în ziua 1, doză care poate fi repetată o dată în interval de 3 zile.
- 0,4 g/kg zilnic, timp de 2-5 zile. Tratamentul poate fi repetat dacă are loc o recidivă.

Sindrom Guillain Barré

0,4 g/kg pe zi, în decurs de 5 zile (administrarea poate fi repetată în caz de recidivă).

Boală Kawasaki

Doza de 2,0 g/kg trebuie administrată ca doză unică. Pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)

Doză inițială: 2 g/kg, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive.

Doză de întreținere: 1 g/kg în decurs de 1 - 2 zile consecutive, la interval de 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficace, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a duratei răspunsului. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Neuropatie motorie multifocală (NMM)

Doză inițială: 2 g/kg, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive.

Doze de întreținere: 1 g/kg la interval de 2 - 4 săptămâni sau 2 g/kg la interval de 4 -8 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficace, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a duratei răspunsului. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt rezumate în următorul tabel:

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Terapie de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doza inițială: 0,4 - 0,8 g/kg Doza de întreținere: 0,2 - 0,8 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare (definite la pct. 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Profilaxia rujeolei pre-/post expunere		
Profilaxia post-expunere la pacienții susceptibili	0,4 g/kg	Cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile, posibil să se repete o dată după 2 săptămâni pentru a menține titrul seric de anticorpi antirujeolici >240 mUI/ml
Profilaxia post-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,4 g/kg	Pe lângă terapia de întreținere, administrată ca doză suplimentară în decurs de 6 zile de la expunere
Profilaxia pre-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,53 g/kg	Dacă un pacient primește o doză de întreținere mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la cel puțin 0,53 g/kg
Tratament imunomodulator:		
Trombocitopenie imună primară	0,8 - 1 g/kg sau 0,4 g/kg pe zi	în ziua 1, posibil repetată o dată într-un interval de 3 zile timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg pe zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	în doză unică în asociere cu acid acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile la interval de 3 săptămâni în prize divizate, în decurs de 1 - 2 zile
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp sau 2 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive la interval de 2 - 4 săptămâni la interval de 4 - 8 săptămâni, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile

Copii și adolescenți

Flebogamma DIF 50 mg/ml este contraindicat la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani (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 administrate în funcție de greutatea corporală și trebuind ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi care să impună o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Flebogamma DIF 50 mg/ml trebuie injectat intravenos, la o valoare inițială de 0,01 - 0,02 ml/kg per minut, în primele treizeci de minute. Vezi pct. 4.4. În caz de reacții adverse, viteza de administrare a perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită. Dacă este bine tolerat cantitatea administrată poate fi mărită treptat, până la maxim 0,1 ml/kg per min.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobulină umană) sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și pct. 6.1).

Intoleranță ereditară 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.

Pacienți cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi anti IgA, întrucât administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sorbitol

Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie să fie contraindicate la această grupă de pacienți dacă nu există o necesitate clinică imperativă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie făcut un istoric detaliat cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de a se administra acest medicament.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Precauții de utilizare

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

- nu sunt sensibili la imunoglobulina umană normală, prin administrarea inițială a medicamentului (cu viteză redusă de 0,01- 0,02 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, într-un mediu clinic controlat, pentru a decela posibilele reacții adverse și pentru a se asigura că tratamentul de urgență poate fi administrat imediat în cazul în care apar probleme. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 de minute după administrare.

La toți pacienții administrarea IgIV necesită:

- hidratarea adecvată înainte de inițierea perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea valorilor creatininemiei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5)

În caz de reacții adverse, viteza perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse.

Reacție legată de perfuzie

Anumite reacții adverse severe (de exemplu cefalee, eritem facial tranzitoriu, frisoane, mialgie, wheezing, tahicardie, lombalgie, greață și hipotensiune arterială) 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 în cazul apariției oricărui simptom în timpul administrării perfuziei.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent

- la pacienții cărora li se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată sau în cazuri rare, când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este înlocuit sau când s-a scurs mult timp de la administrarea anterioară.
- la pacienții cu infecție activă sau inflamație cronică preexistentă.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia poate să apară la pacienții:

- cu valori ale IgA nedetectabile sau care prezintă anticorpi anti-IgA
- care toleraseră tratamentul anterior cu imunoglobulină umană normală.

În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Tromboembolism

Există dovezi clinice ale asocierii administrării de IgIV cu evenimente tromboembolice cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (incluzând accidentul vascular cerebral ischemic 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 nefrotice sau vârsta peste 65 de ani.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de perfuzia cu IgIV, în special la pacienții considerați a prezenta un risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute, și ulterior la intervale periodice. La pacienții care prezintă risc de insuficiență renală acută, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate în doze și la debite minime. În cazul insuficienței renale, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de IgIV.

Deși raportările 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.

Sindromul meningitei aseptice (SMA)

SMA a fost raportat în asociere cu tratamentul cu IgIV. De obicei sindromul debutează în câteva ore până la 2 zile de la tratamentul cu IgIV. Lichidul cefalorahidian (LCR) studiat este frecvent pozitiv, cu pleocitoză cu valori de mai multe mii de celule per mm³, predominante fiind seriile granulocitare și concentrații mari de proteine de mai multe sute de mg/dl. SMA poate să apară mai frecvent în asociere cu tratamentul cu IgIV în cazul utilizării de doze mari (2 g/kg).

Pacienții care prezintă astfel de semne și simptome trebuie să efectueze un consult neurologic amănunțit, inclusiv analize ale LCR, pentru a se exclude alte cauze ale meningitei.

Întreruperea tratamentului cu IgIV a avut ca rezultat remisia SMA în decurs de câteva zile, fără sechele.

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 (ERT), 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 ERT. Pacienții cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor clinice de hemoliză (vezi pct.4.8).

Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu IgIV, au fost raportate o scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acest efect se produce de obicei în interval de ore sau zile după administrarea IgIV și se remite spontan în decurs de 7 - 14 zile.

Afecțiune Pulmonară Acută Legată de Transfuzie (APALT)

La pacienții cărora li s-a administrat IgIV au fost raportate câteva cazuri de edem pulmonar noncardiogen acut [afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT)]. APALT este caracterizată prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de APALT apar de obicei în timpul sau în interval de 6 ore după transfuzie, deseori în interval de 1 - 2 ore. Prin urmare, persoanele cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizate în scopul depistării reacțiilor adverse pulmonare și perfuzia trebuie oprită imediat în caz de apariție a acestora. APALT este o afecțiune care poate pune viața în pericol, care necesită tratament imediat într-o unitate de terapie intensivă.

Interferare cu testele serologice

După administrarea imunoglobulinei, creșterea tranzitorie a titrului de anticorpi transferați pasiv în sângele pacienților poate determina rezultate fals pozitive 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 virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC), și pentru virusurile neîncapsulate hepatitic A și parvovirus B19.

Experiența clinică reconfirmă lipsa transmiterii hepatitiei 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.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 7,35 mg sodiu per 100 ml, echivalent cu 0,37% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat de OMS, de 2 g pentru un adult.

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.

Diuretice de ansă

A se evita administrarea concomitentă cu diuretice de ansă.

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. A fost demonstrat că medicamentele care conțin IgIV traversează placenta, în concentrații crescătoare în trimestrul al treilea.

Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu este de așteptat niciun efect nociv asupra sarcinii sau fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Siguranța acestui medicament pentru utilizare la femeile care alăptează nu a fost stabilită în studii clinice controlate și, prin urmare, trebuie administrat cu precauție femeilor care alăptează.

Imunoglobulinele se excretă în laptele uman. Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor.

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

Reacțiile adverse cauzate de imunoglobulinele umane normale (în ordine descrescătoare a frecvenței) includ (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralгии, hipotensiune arterială și durere lombară moderată.
- reacții hemolitice reversibile; în special la pacienții cu grupa sanguină A, B și AB și (rareori) anemie hemolitică care necesită transfuzie.
- (rareori) o reducere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a manifestat nicio hipersensibilitate la administrarea precedentă.
- (rareori) cazuri de reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat - cu frecvență necunoscută).

- (foarte rar) reacții tromboembolice cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar, tromboze venoase profunde.
- cazuri de meningită aseptică reversibilă.
- cazuri de creștere a concentrației creatininei serice și/sau apariție a insuficienței renale acute.
- cazuri de afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT).

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

Lista sub formă de tabel al reacțiilor adverse

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.

Sursa: baza de date de siguranță provenită din studiile clinice și din studiile de siguranță după punerea pe piață la un număr total de 128 pacienți expuși la Flebogamma DIF 50 mg/ml (cu un total de 1318 perfuzii)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență per pacient	Frecvență per perfuzie
Infecții și infestări	Rinofaringită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări psihice	Comportament anormal	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Migrenă	Mai puțin frecvente	Rare
	Cefalee	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente	Frecvente
	Tulburări cardiovasculare	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială diastolică	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială sistolică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Frecvente
	Hipotensiune arterială diastolică	Frecvente	Frecvente
	Tensiune arterială oscilantă	Mai puțin frecvente	Rare
	Eritem facial tranzitoriu	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronșită	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Rare
	Astm bronșic	Mai puțin frecvente	Rare
	Epistaxis	Mai puțin frecvente	Rare
	Tuse productivă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență per pacient	Frecvență per perfuzie
	Tuse	Mai puțin frecvente	Rare
	Wheezing	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere laringiană	Mai puțin frecvente	Rare
	Disconfort nazal	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală superioară	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Greață	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată pruriginoasă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dermatită de contact	Mai puțin frecvente	Rare
	Urticarie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupecie cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Rare
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dorsalgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Cervicalgie	Mai puțin frecvente	Rare
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	Rare
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Foarte frecvente	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente	Rare
	Edem periferic	Mai puțin frecvente	Rare
	Frisoane	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Rigiditate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Astenie	Mai puțin frecvente	Rare
	Reacție la locul injectării	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Rare
	Extravazare la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Rare
	Prurit la locul injectării	Mai puțin frecvente	Rare
	Inflamație la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Rare
	Tumefiere la locul injectării	Mai puțin frecvente	Rare
	Edem la locul injectării	Mai puțin frecvente	Rare
Durere la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Rare	
Durere la locul injectării	Mai puțin frecvente	Rare	
Investigații diagnostice	Creșterea a tensiunii arteriale	Mai puțin frecvente	Rare
	Creșterea tensiunii arteriale sistolice	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea tensiunii arteriale sistolice	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Creșterea temperaturii corporale	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Creșterea valorii serice a alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Rare
	Test coombs pozitiv	Frecvente	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții asociate perfuziei	Mai puțin frecvente	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 29 de copii și adolescenți (cei cu vârsta ≤ 17 ani) incluși în studiile PID. S-a observat că incidența cazurilor de cefalee, febră, tahicardie și hipotensiune arterială la copii și adolescenți a fost mai mare decât cea observată 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 **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, inclusiv sugarii, pacienții în vârstă sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.4).

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. O creștere semnificativă a valorii mediane a numărului de trombocite a fost atinsă într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu ITP cronic (64000/μl), deși nu s-au atins valorile normale.

Trei studii clinice au fost efectuate cu Flebogamma DIF, două referitoare la terapia de substituție la pacienți cu imunodeficiență primară (unul efectuat atât la adulți, cât și la copii și adolescenți cu vârsta peste 10 ani și altul efectuat la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 16 ani) și altul referitor la acțiunea imunomodulatoare la pacienți adulți diagnosticați cu purpura trombocitopenică imună.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și complet în circulația beneficiarului după administrare intravenoasă.

Distribuire

Este distribuită relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se atinge echilibrul între compartimentele intra- și extravasculare.

Eliminare

Flebogamma DIF 50 mg/ml are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30-32 zile. Acest timp de înjumătățire plasmatică poate varia de la pacient la pacient, în special în imunodeficiența primară.

IgG și complexe IgG sunt separate în celulele sistemului reticuloendotelial.

Copii și adolescenți

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

Profilaxia rujeolei pre-/post expunere (vezi referințele)

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții susceptibili cu privire la *profilaxia rujeolei pre-/post-expunere*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml întrunește pragul minim de specificație pentru potența anticorpilor rujeolici de 0,36 x Standardul Centrului pentru Evaluare și Cercetare Biologică (CBER). Dozarea se bazează pe calcule farmacocinetice care iau în considerare greutatea corporală, volumul sanguin și timpul de înjumătățire al imunoglobulinelor. Aceste calcule anticipează:

- Titrul seric la 13,5 zile = 270 mUI/ml (doză: 0,4 g/kg) Aceasta oferă o marjă de siguranță mai mult decât dublă față de titrul de protecție OMS de 120 mUI/ml
- Titrul seric la 22 de zile ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (doză: 0,4 g/kg)
- Titrul seric la 22 de zile ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (doză: 0.53 g/kg – profilaxie pre-expunere)

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 și cu niciun alt medicament care conține IgIV.

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

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml sau 400 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 adus la temperatura camerei (cel mult 30°C) 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/1/07/404/001-005

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

LL/AAAA

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

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 normală100 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.):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Conținutul minim de IgG antirujeolică este 9 UI/ml.

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 (SIDP), cu producere scăzută de anticorpi.
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienți diagnosticați cu infecții severe sau recurente, cu ineficiență a tratamentului antimicrobian și fie **eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)***, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l.

*ETDAS= eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Profilaxia rujeolei pre-/post-expunere pentru adulții, copiii și adolescenții (2-18 ani) susceptibili, la care imunizarea activă este contraindicată sau nu este recomandată.

De asemenea, trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea imunoglobulinei umane intravenoase în profilaxia rujeolei pre-/post-expunere și imunizarea activă.

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 (în asocierie cu acid acetilsalicilic; vezi pct. 4.2)
- Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)
- Neuropatie motorie multifocală (NMM)

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Ig administrate IV trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor sistemului imun.

Doze

Doza și schema terapeutică depind de indicație.

Doza trebuie stabilită individual, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali.

Următoarele scheme terapeutice sunt oferite sub formă de recomandare.

Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară

Schema terapeutică trebuie să asigure o concentrație minimă de IgG (măsurată înainte de următoarea administrare) de cel puțin 6 g/l sau încadrată în intervalul de referință al valorilor normale pentru vârsta populațională. Sunt necesare 3-6 luni după inițierea tratamentului pentru a realiza un echilibru (concentrațiile de IgG la starea de 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 3-4 săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge o concentrație plasmatică minimă a IgG de 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 ale IgG trebuie măsurate și evaluate în conjuncție cu incidența infecției. Pentru a reduce incidența infecțiilor bacteriene, poate fi necesară creșterea dozei, pentru atingerea unor concentrații plasmatice minime mai mari.

Terapia de substituție în imunodeficiențe secundare (definite la pct. 4.1)

Doza recomandată este 0,2 - 0,4 g/kg, la interval de 3-4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime ale IgG trebuie măsurate și evaluate în asociere cu incidența infecțiilor. Doza trebuie ajustată conform necesităților, pentru a se obține protecția optimă împotriva infecțiilor: poate fi necesară o creștere a dozei la pacienții cu infecție persistentă; poate fi luată în considerare o reducere a dozei, odată ce infecția pacientului se remite complet.

Profilaxia rujeolei pre-/post-expunere

Profilaxia post-expunere

Dacă un pacient susceptibil a fost expus la rujeolă, o doză de 0,4 g/kg administrată cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile de la expunere trebuie să asigure un titru seric >240 mUI/ml de anticorpi antirujeolici pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni. Titrurile serice trebuie verificate după 2 săptămâni și susținute prin dovezi. O doză suplimentară de 0,4 g/kg, care poate fi repetată o dată după 2 săptămâni, poate fi necesară pentru a menține titrul seric >240 mUI/ml.

Dacă un pacient cu IDP/IDS a fost expus la rujeolă și primește în mod regulat perfuzii cu IgIV, trebuie luată în considerare administrarea unei doze suplimentare de IgIV cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile de la expunere. O doză de 0,4 g/kg trebuie să asigure un titru seric >240 mUI/ml de anticorpi de rujeolă timp de cel puțin 2 săptămâni.

Profilaxia pre-expunere

Dacă un pacient cu IDP/IDS prezintă un risc de expunere viitoare la rujeolă și primește o doză de întreținere IgIV mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la 0,53 g/kg. Aceasta trebuie să asigure un titru seric de >240 mUI/ml de anticorpi rujeolici timp de cel puțin 22 de zile după perfuzie.

Imunomodularea în:

Trombocitopenie imună primară

Sunt două scheme alternative de tratament:

- 0,8 - 1 g/kg în ziua 1, doză care poate fi repetată o dată în interval de 3 zile.
- 0,4 g/kg zilnic, timp de 2-5 zile. Tratamentul poate fi repetat dacă are loc o recidivă.

Sindrom Guillain Barré

0,4 g/kg pe zi, în decurs de 5 zile (administrarea poate fi repetată în caz de recidivă).

Boală Kawasaki

Doza de 2,0 g/kg trebuie administrată ca doză unică. Pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)

Doză inițială: 2 g/kg, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive.

Doză de întreținere: 1 g/kg în decurs de 1 - 2 zile consecutive, la interval de 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficient, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a duratei răspunsului. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Neuropatie motorie multifocală (NMM)

Doză inițială: 2 g/kg, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive.

Doze de întreținere: 1 g/kg la interval de 2 - 4 săptămâni sau 2 g/kg la interval de 4 -8 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficace, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a duratei răspunsului. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt rezumate în următorul tabel:

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Terapie de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doza inițială: 0,4 - 0,8 g/kg Doza de întreținere: 0,2 - 0,8 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare (definite la pct. 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Profilaxia rujeolei pre-/post expunere		
Profilaxia post-expunere la pacienții susceptibili	0,4 g/kg	Cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile, posibil să se repete o dată după 2 săptămâni pentru a menține titrul seric de anticorpi antirujeolici >240 mUI/ml
Profilaxia post-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,4 g/kg	Pe lângă terapia de întreținere, administrată ca doză suplimentară în decurs de 6 zile de la expunere
Profilaxia pre-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,53 g/kg	Dacă un pacient primește o doză de întreținere mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la cel puțin 0,53 g/kg
Tratament imunomodulator:		
Trombocitopenie imună primară	0,8 - 1 g/kg sau 0,4 g/kg pe zi	în ziua 1, posibil repetată o dată într-un interval de 3 zile timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg pe zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	în doză unică în asociere cu acid acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile la interval de 3 săptămâni în prize divizate, în decurs de 1 - 2 zile

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive
	Doză de întreținere: 1 g/kg corp	la interval de 2 - 4 săptămâni
	sau 2 g/kg corp	la interval de 4 -8 săptămâni, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile

Copii și adolescenți

Flebogamma DIF 100 mg/ml este contraindicat la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani (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 administrate în funcție de greutatea corporală și trebuind ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi care să impună o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

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. Vezi pct. 4.4. În caz de reacții adverse, viteza de administrare a perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită. Dacă este bine 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 (imunoglobulină umană) sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și pct. 6.1).

Intoleranță ereditară 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.

Pacienți cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi anti IgA, întrucât administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sorbitol

Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie să fie contraindicate la această grupă de pacienți dacă nu există o necesitate clinică imperativă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie făcut un istoric detaliat cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de a se administra acest medicament.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Precauții de utilizare

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

- nu sunt sensibili la imunoglobulina umană normală, prin administrarea 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, într-un mediu clinic controlat, pentru a decela posibilele reacții adverse și pentru a se asigura că tratamentul de urgență poate fi administrat imediat în cazul în care apar probleme. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 de minute după administrare.

La toți pacienții administrarea IgIV necesită:

- hidratarea adecvată înainte de inițierea perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea valorilor creatininemiei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5)

În caz de reacții adverse, viteza perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse.

Reacție legată de perfuzie

Anumite reacții adverse severe (de exemplu cefalee, eritem facial tranzitoriu, frisoane, mialgie, wheezing, tahicardie, lombalgie, greață și hipotensiune arterială) 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 în cazul apariției oricărui simptom în timpul administrării perfuziei.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent

- la pacienții cărora li se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată sau în cazuri rare, când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este înlocuit sau când s-a scurs mult timp de la administrarea anterioară.
- la pacienții cu infecție activă sau inflamație cronică preexistentă.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia poate interveni să apară la pacienții:

- cu valori ale IgA nedetectabile sau care prezintă anticorpi anti-IgA.
- care toleraseră tratamentul anterior cu imunoglobulină umană normală.

În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Tromboembolism

Există dovezi clinice ale asocierii administrării de IgIV cu evenimente tromboembolice cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (incluzând accidentul vascular cerebral ischemic 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.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de perfuzia cu IgIV, în special la pacienții considerați a prezenta un risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute, și ulterior la intervale periodice. La pacienții care prezintă risc de insuficiență renală acută, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate în doze și la debite minime. În cazul insuficienței renale, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de IgIV.

Deși raportările 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.

Sindromul meningitei aseptice (SMA)

SMA a fost raportat în asociere cu tratamentul cu IgIV. De obicei sindromul debutează în câteva ore până la 2 zile de la tratamentul cu IgIV. Lichidul cefalorahidian (LCR) studiat este frecvent pozitiv, cu pleocitoză cu valori de mai multe mii de celule per mm³, predominante fiind seriile granulocitare și

concentrații mari de proteine de mai multe sute de mg/dl. SMA poate să apară mai frecvent în asociere cu tratamentul cu IgIV în cazul utilizării de doze mari (2 g/kg).

Pacienții care prezintă astfel de semne și simptome trebuie să efectueze un consult neurologic amănunțit, inclusiv analize ale LCR, pentru a se exclude alte cauze ale meningitei.

Întreruperea tratamentului cu IgIV a avut ca rezultat remisia SMA în decurs de câteva zile, fără sechele.

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 (ERT), 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 ERT. Pacienții cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor clinice de hemoliză (vezi pct.4.8).

Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu IgIV, au fost raportate o scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acest efect se produce de obicei în interval de ore sau zile după administrarea IgIV și se remite spontan în decurs de 7 - 14 zile.

Afecțiune Pulmonară Acută Legată de Transfuzie (APALT)

La pacienții cărora li s-a administrat IgIV, au fost raportate câteva cazuri de edem pulmonar noncardiogen acut [afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT)]. APALT este caracterizată prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de APALT apar de obicei în timpul sau în interval de 6 ore după transfuzie, deseori în interval de 1 - 2 ore. Prin urmare, persoanele cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizate în scopul depistării reacțiilor adverse pulmonare și perfuzia trebuie oprită imediat în caz de apariție a acestora. APALT este o afecțiune care poate pune viața în pericol, care necesită tratament imediat într-o unitate de terapie intensivă.

Interferare cu testele serologice

După administrarea imunoglobulinei, creșterea tranzitorie a titrului de anticorpi transferați pasiv în sângele pacienților poate determina rezultate fals pozitive 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 virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC), și pentru virusurile neîncapsulate hepatitic A și parvovirus B19.

Experiența clinică reconfirmă lipsa transmiterii hepatitiei 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.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 7,35 mg sodiu per 100 ml, echivalent cu 0,37% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat de OMS, de 2 g pentru un adult.

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.

Diuretice de ansă

A se evita administrarea concomitentă cu diuretice de ansă.

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. A fost demonstrat că medicamentele care conțin IgIV traversează placentă, în concentrații crescătoare în trimestrul al treilea.

Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu este de așteptat niciun efect nociv asupra sarcinii sau fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Siguranța acestui medicament pentru utilizare la femeile care alăptează nu a fost stabilită în studii clinice controlate și, prin urmare, trebuie administrat cu precauție femeilor care alăptează.

Imunoglobulinele se excretă în laptele uman. Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor.

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

Reacțiile adverse cauzate de imunoglobulinele umane normale (în ordine descrescătoare a frecvenței) includ (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralгии, hipotensiune arterială și durere lombară moderată.
- reacții hemolitice reversibile; în special la pacienții cu grupa sanguină A, B și AB și (rareori) anemie hemolitică care necesită transfuzie.
- (rareori) o reducere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a manifestat nicio hipersensibilitate la administrarea precedentă.
- (rareori) cazuri de reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat - cu frecvență necunoscută).
- (foarte rar) reacții tromboembolice cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolism pulmonar, tromboze venoase profunde.
- cazuri de meningită aseptică reversibilă.
- cazuri de creștere a concentrației creatininei serice și/sau apariție a insuficienței renale acute.
- cazuri de afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT).

Pentru informațiile 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.

Sursa: baza de date de siguranță provenită din studiile clinice și din studiile de siguranță după punerea pe piață la un număr total de 160 pacienți expuși la Flebogamma DIF 100 mg/ml (cu un total de 915 perfuzii)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență per pacient	Frecvență per perfuzie
Infecții și infestări	Meningită aseptică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Gripă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Bicitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Leucopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Inapetență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Insomnie,	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Neliniște	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Radiculopatie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Tremor	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Maculopatie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Conjunctivită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Fotofobie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Otalgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Cianoză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Tromboză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Limfedem	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială diastolică	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială sistolică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Frecvente
	Hematom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem facial tranzitoriu	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Epistaxis	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul sinusurilor	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Sindrom de căi aeriene superioare cu tuse	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Congestie nazală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Wheezing	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hematemeză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Frecvente	Frecvente
	Durere abdominală superioară	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort abdominal	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Distensie abdominală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Grețură	Foarte frecvente	Frecvente
	Flatulență	Frecvente	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență per pacient	Frecvență per perfuzie
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem palmar	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Acnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Mialgie	Frecvente	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente	Frecvente
	Cervicalgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort musculo-scheletic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul membrelor	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Contracturi musculare	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sindrom pseudogripal	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Febră	Foarte frecvente	Frecvente
	Durere toracică	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Disconfort toracic	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Frecvente	Frecvente
	Rigiditate	Foarte frecvente	Frecvente
	Stare generală de rău	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Frilozitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Degradarea stării generale de sănătate fizică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Agitație	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Reacție la locul perfuziei	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere la locul perfuziei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Reducere a valorilor hemoglobinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Creșterea temperaturii corporale	Frecvente	Frecvente
	Creșterea frecvenței cardiace	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Creșterea tensiunii arteriale	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Creșterea tensiunii arteriale sistolice	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea frecvenței cardiace	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea tensiunii arteriale diastolice	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea tensiunii arteriale sistolice	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea numărului de reticulocite	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzii	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Mai puțin frecvente	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 13 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. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, inclusiv sugarii, pacienții în vârstă sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.4).

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

Absorbție

Imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și complet în circulația beneficiarului după administrare intravenoasă.

Distribuție

Este distribuită relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se atinge echilibrul între compartimentele intra- și extravasculare.

Eliminare

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 complexe IgG sunt separate în celulele sistemului reticuloendotelial.

Copii și adolescenți

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

Profilaxia rujeolei pre-/post expunere (vezi referințele)

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții susceptibili cu privire la *profilaxia rujeolei pre-/post-expunere*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml întrunește pragul minim de specificație pentru potența anticorpilor rujeolici de 0,36 x Standardul Centrului pentru Evaluare și Cercetare Biologică (CBER). Dozarea se bazează pe calcule farmacocinetice care iau în considerare greutatea corporală, volumul sanguin și timpul de înjumătățire al imunoglobulinelor. Aceste calcule anticipează:

- Titrul seric la 13,5 zile = 270 mUI/ml (doză: 0,4 g/kg) Aceasta oferă o marjă de siguranță mai mult decât dublă față de titrul de protecție OMS de 120 mUI/ml
- Titrul seric la 22 de zile (t_{1/2}) = 180 mUI/ml (doză: 0,4 g/kg)
- Titrul seric la 22 de zile (t_{1/2}) = 238,5 mUI/ml (doză: 0,53 g/kg – profilaxie pre-expunere)

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 și cu niciun alt medicament care conține IgIV.

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 adus la temperatura camerei (cel mult 30°C) 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

LL/AAAA

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista datelor de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (0,5 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 50 mg, din care cel puțin 97% este IgG.

0,5 g / 10 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

D-sorbitol, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/404/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (2,5 g, 5 g, 10 g și 20 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă.
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 50 mg, din care cel puțin 97% este IgG.
Conținutul maxim de IgA este 50 micrograme/ml.
2,5 g / 50 ml
5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

D-sorbitol, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON (5 g, 10 g și 20 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 50 mg din care cel puțin 97% este IgG.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

D-sorbitol, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru a agăța, trageți aici.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (0,5 g și 2,5g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 g / 10 ml
2,5 g / 50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru a agăța, trageți aici.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (5 g, 10 g și 20 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 100 mg, din care cel puțin 97% este IgG.
Conținutul maxim de IgA este 100 micrograme/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

D-sorbitol, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/404/006
EU/1/07/404/007
EU/1/07/404/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON (5 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

5 g / 50 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru a agăța, trageți aici.
Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA DE FLACON (10 g și 20 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (IgIV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 100 mg, din care cel puțin 97% este IgG.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

D-sorbitol, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru a agăța, trageți aici.
Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Flebogamma DIF 50 mg/ml soluție perfuzabilă Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Flebogamma DIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Flebogamma DIF
3. Cum să utilizați Flebogamma DIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Flebogamma DIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Flebogamma DIF și pentru ce se utilizează

Ce este Flebogamma DIF

Flebogamma DIF conține imunoglobulină umană normală, o proteină înalt purificată extrasă din plasma umană (o parte din sângele donatorilor). Acest medicament aparține grupului de medicamente numite imunoglobuline cu administrare intravenoasă. Acestea sunt utilizate pentru a trata boli în care sistemul de apărare al organismului împotriva bolilor nu funcționează corect.

Pentru ce se utilizează Flebogamma DIF

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2-18 ani) care nu au suficienți anticorpi (Flebogamma DIF se utilizează ca terapie de substituție). Sunt două grupe:

- Pacienți cu sindroame de imunodeficiență primară (SIP), un deficit congenital de anticorpi (grupa 1).
- Pacienți cu imunodeficiențe secundare (IDS) diagnosticați cu infecții severe sau recurente, cu ineficiență a tratamentului antimicrobian și fie **eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)***, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l (grupa 2).

*ETDAS=eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2-18 ani) susceptibili, la care vaccinarea activă împotriva rujeolei nu este indicată sau nu este recomandată.

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2-18 ani) cu boala autoimună diagnosticată (imunomodulare). Sunt cinci grupe:

- Trombocitopenia imună primară (PTI), afecțiune în care numărul de trombocite din sânge este substanțial redus. Formarea trombocitelor, o parte importantă a procesului de coagulare și

reducerea numărului lor pot cauza sângerări și vânătăi nedorite. De asemenea, medicamentul este utilizat la pacienții cu risc mare de sângerare sau înainte de intervenții chirurgicale, pentru a corecta numărul de trombocite.

- Sindromul Guillain Barré, în cadrul căruia sistemul imunitar lezează nervii și îi împiedică să funcționeze corect.
- Boala Kawasaki (în acest caz, în asociere cu acid acetilsalicilic), în care sistemul imunitar afectează nervii și îi împiedică să funcționeze corect.
- Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), o boală rară și progresivă, care cauzează slăbiciune musculară, amorțeală, durere și oboseală.
- Neuropatia motorie multifocală (NMM), o boală rară, care cauzează slăbiciune asimetrică, progresivă și lentă la nivelul membrelor, fără pierderea senzației.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Flebogamma DIF

Nu utilizați Flebogamma DIF

- Dacă sunteți alergic la imunoglobulina umană normală sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6).
- Dacă nu aveți suficientă imunoglobulină de tip IgA în sânge sau ați dezvoltat anticorpi față de IgA.
- Dacă aveți intoleranță la fructoză, o afecțiune genetică destul de rară, în care enzima care descompune fructoza nu este produsă. La sugari și copii mici (vârsta 0 - 2 ani) intoleranța ereditară la fructoză (IEF) este posibil să nu fie diagnosticată și, ca urmare poate fi letală; ca urmare, la această grupă de pacienți nu trebuie să se administreze acest medicament (vezi atenționări speciale privind excipienții la sfârșitul acestei secțiuni).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Flebogamma DIF, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Anumite reacții adverse pot să apară mai frecvent:

- în cazul unui debit de perfuzare crescut
- dacă vi se administrează Flebogamma DIF pentru prima dată sau s-a făcut trecerea de la un alt medicament care conține imunoglobulină umană (IgIV) sau dacă a trecut mult timp de la ultima perfuzie (de exemplu câteva săptămâni). Veți fi monitorizat cu atenție timp de o oră după perfuzare, pentru a detecta posibilele reacții adverse.

Reacțiile alergice sunt rare. Pot să apară în special dacă nu aveți suficientă imunoglobulină de tip IgA în sânge sau ați dezvoltat anticorpi împotriva IgA.

Pacienți cu factori de risc preexistenți

Vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice altă boală și/sau afecțiune, deoarece este necesar controlul la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (formare de cheaguri în sânge). În special, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- diabet zaharat
- hipertensiune arterială
- antecedente de boală vasculară sau tromboză

- obezitate
- volum de sânge redus
- afecțiuni care cresc vâscozitatea sângelui
- vârsta peste 65 de ani

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți boală renală și vi se administrează Flebogamma DIF pentru prima dată, puteți avea probleme cu rinichii.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare factorii de risc și va lua măsuri cum ar fi scăderea vitezei de perfuzare sau întreruperea tratamentului.

Efecte asupra testelor de sânge

După administrarea Flebogamma DIF, rezultatele anumitor analize de sânge (teste serologice) pot fi modificate o perioadă de timp. Dacă efectuați un test al sângelui după ce vi s-a administrat Flebogamma DIF, vă rugăm să-i spuneți asistentei medicale sau medicului dumneavoastră că vi s-a administrat acest medicament.

Atenționare specială privind siguranța

Când medicamentele sunt preparate din sânge sau plasmă umană, sunt adoptate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru a se asigura excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor,
- testarea fiecărei donări și rezerve de plasmă pentru depistarea existenței virusurilor/infecției,
- includerea în prelucrarea sângelui sau plasmei a unor etape care pot inactiva sau elimina virusurile.

În ciuda acestor măsuri, când sunt administrate medicamente preparate din sânge și plasmă umană, posibilitatea transmiterii infecției nu poate fi exclusă în întregime. Acest lucru este valabil pentru orice virus necunoscut sau apărut recent sau altor tipuri de infecții.

Măsurile luate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum ar fi virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B și virusul hepatitei C și împotriva virusurilor neîncapsulate al hepatitei A și a parvovirusului B19.

Imunoglobulinele nu au fost asociate cu hepatita A sau cu infecția cu parvovirusul B19, deoarece, probabil, anticorpii împotriva acestor infecții, conținuți în medicament, sunt protectori.

Se recomandă cu insistență ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Flebogamma DIF, numele și seria de fabricație a medicamentului (inscripționată pe etichetă și pe cutie, după Lot) să fie înregistrate, pentru a se păstra o evidență a loturilor utilizate.

Copii și adolescenți

Semnele vitale (temperatura corporală, tensiunea arterială, ritmul cardiac și ritmul respirațiilor) trebuie observate în timpul perfuziei cu Flebogamma DIF.

Flebogamma DIF împreună cu alte medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

- Efectele asupra vaccinurilor: Flebogamma DIF poate reduce eficacitatea unor anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri cu virusuri vii atenuate). Între administrarea vaccinurilor împotriva ruzelei, oreionului și varicelei și utilizarea acestui medicament trebuie să existe o perioadă de cel puțin 3 luni. În cazul vaccinului împotriva rujelei, această perioadă este de până la 1 an.
- Trebuie să evitați utilizarea concomitentă a medicamentelor care cresc excreția de apă din organism (diuretice de ansă) în timpul tratamentului cu Flebogamma DIF.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului, pacienții pot avea reacții adverse (de exemplu amețeli sau greață) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Flebogamma DIF conține sorbitol

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să primiți acest medicament. Pacienții cu IEF nu pot descompune fructoza, ceea ce poate avea reacții adverse grave.

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece se simte rău, vomită sau prezintă reacții adverse neplăcute precum balonare, crampe ale stomacului sau diaree.

Flebogamma DIF conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 7,35 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie) în 100 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,37% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu la adult.

3. Cum să utilizați Flebogamma DIF

Flebogamma DIF vă este administrat prin injecție într-o venă (administrare intravenoasă). Poate fi autoadministrat dacă ați fost pregătit de personalul spitalului sau de către un profesionist din domeniul sănătății. Trebuie să pregătiți perfuzia exact așa cum vi s-a arătat, pentru a nu permite microbilor să pătrundă. Nu trebuie să vă autoadministrați injecția singur niciodată; un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în pregătirea medicamentelor, montarea unui cateter venos periferic, administrarea și monitorizarea reacțiilor adverse trebuie să fie întotdeauna prezent.

Doza care vă va fi administrată va depinde de afecțiunea pentru care sunteți tratat și greutatea dumneavoastră și va fi stabilită de medic (vă rugăm să citiți punctul "Instrucțiuni pentru personalul medical" de la sfârșitul acestui prospect).

La începutul perfuzării vi se va administra Flebogamma DIF lent (0,01 - 0,02 ml/kg per minut). În funcție de cât de bine vă simțiți, medicul dumneavoastră poate crește treptat rata perfuziei (până la 0,1 ml/kg per minut).

Utilizarea la copii cu vârsta peste 2 ani

Doza utilizată la copii nu este diferită de cea administrată la adulți, având în vedere faptul că va fi administrată în funcție de boala și de greutatea corporală a copilului.

Dacă utilizați mai mult Flebogamma DIF decât trebuie

Dacă vi se administrează mai mult Flebogamma DIF decât ar trebui, corpul dumneavoastră ar putea reține prea multe lichide. Acest lucru se poate produce mai ales dacă aveți factori de risc, de exemplu dacă sunteți pacient vârstnic sau aveți probleme cu inima sau cu rinichii. Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat.

Dacă uitați să utilizați Flebogamma DIF

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat și urmați instrucțiunile sale. Nu trebuie să vi se administreze o doză dublă pentru a recupera doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În cazuri rare și izolate, au fost raportate următoarele reacții adverse la medicamentele care conțin imunoglobulină. **Solicitați imediat asistență medicală dacă oricare dintre următoarele reacții adverse apare în timpul sau după injectare:**

- O scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic (cu semne cum sunt erupții trecătoare pe piele, tensiune arterială mică, palpitații, respirație șuierătoare, tuse, strănut și dificultăți la respirație, printre altele), chiar dacă nu ați prezentat nicio reacție de hipersensibilitate la administrarea precedentă.
- Cazuri de meningită neinfecțioasă temporară (cu semne cum sunt dureri de cap, teamă sau intoleranță la lumină, rigiditate a gâtului).
- Cazuri de reducere temporară a numărului de globule roșii din sânge (anemie hemolitică reversibilă/hemoliză).
- Cazuri de reacții trecătoare pe piele (reacții adverse la nivelul pielii).
- Creștere a concentrației de creatinină (un test care vă măsoară funcția rinichilor) din sânge și/sau insuficiență renală acută (cu semne cum sunt dureri în partea de jos a spatelui, oboseală, scădere a cantității de urină eliminate).
- Reacții tromboembolice, cum sunt infarct miocardic (senzație de bandă strânsă în jurul pieptului, însoțită de senzația că inima vă bate prea repede), accident vascular cerebral (slăbiciune musculară la nivelul feței, brațului sau piciorului, tulburări de vorbire sau de înțelegere a altora care vorbesc), embolism pulmonar (scurtare a respirației, dureri în piept și oboseală), tromboze venoase profunde (durere și umflare la nivelul extremităților).
- Cazuri de afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT), care cauzează hipoxie (lipsă de oxigen), dispnee (dificultăți la respirație), tahipnee (respirație rapidă), cianoză (lipsă de oxigen în sânge), febră și tensiune arterială mică.

Alte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 perfuzii):

- dureri de cap
- febră (temperatura corpului crescută)
- tahicardie (bătăi rapide ale inimii)
- tensiune arterială mică

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 perfuzii):

- bronșite

- rinofaringită
- amețeli (rău la mișcare)
- tensiune arterială mare
- creștere a valorilor tensiunii arteriale
- respirație șuierătoare
- tuse productivă
- dureri abdominale (incluzând dureri abdominale superioare)
- diaree
- vărsături
- greață
- urticarie
- prurit (mâncărime)
- erupții trecătoare pe piele
- dureri la nivelul spatelui
- mialgie (dureri ale mușchilor)
- artralgie (dureri articulare)
- tremurături (senzații de frig) sau frisoane
- durere
- reacție la locul injecției
- test Coombs pozitiv
- scădere a valorilor tensiunii arteriale

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 perfuzii):

- hipersensibilitate
- comportament anormal
- migrenă
- fluctuații ale tensiunii arteriale
- îmbujorare (înroșire a obrazilor)
- tuse
- astm bronșic
- dispnee (dificultăți la respirație)
- epistaxis (sângerare din nas)
- disconfort nazal
- durere laringiană
- dermatită de contact
- hiperhidroză (transpirații excesive)
- erupții trecătoare pe piele
- spasme musculare
- durere la nivelul cefei
- durere la nivelul extremităților
- retenție urinară
- astenie (oboseală)
- durere în piept
- reacții la locul perfuziei (înroșire, extravazare, inflamație, durere)
- reacții la locul injectării (include edem la nivelul locului injectării, durere, mâncărime și umflare)
- edem periferic
- valori crescute ale alanin aminotransferazei (o transaminază hepatică)

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

S-a observat că numărul de cazuri cu manifestări cum sunt durere de cap, febră, creștere a ritmului bătăilor inimii și tensiune arterială mică a fost mai mare la copii și adolescenți decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Flebogamma DIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau prezintă depozite.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Flebogamma DIF

- Substanța activă este imunoglobulina umană normală (IgIV). Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 50 mg, din care cel puțin 97% este IgG.

Fiecare flacon a 10 ml conține: imunoglobulină umană normală 0,5 g

Fiecare flacon a 50 ml conține: imunoglobulină umană normală 2,5 g

Fiecare flacon a 100 ml conține: imunoglobulină umană normală 5 g

Fiecare flacon a 200 ml conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Fiecare flacon a 400 ml conține: imunoglobulină umană normală 20 g

Procentele subclaselor IgG sunt de aproximativ 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ și 2,2% IgG₄. Conține cantități nesemnificative de IgA (mai puțin de 50 micrograme/ml).

- Celelalte componente sunt sorbitol și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind componentele).

Cum arată Flebogamma DIF și conținutul ambalajului

Flebogamma DIF este o soluție perfuzabilă. Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau galben deschis.

Flebogamma DIF este furnizat în flacoane a câte 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml și 20 g/400 ml.

Cutie cu un flacon.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi pct. 3 pentru informații suplimentare):

Doze și mod de administrare

Doza și schema terapeutică depind de indicație.

Doza trebuie individualizată pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. Sunt recomandate următoarele scheme terapeutice.

Dozele recomandate sunt rezumate în următorul tabel:

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Terapie de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doza inițială: 0,4 - 0,8 g/kg Doza de întreținere: 0,2 - 0,8 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare	0,2 - 0,4 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Profilaxia rujeolei pre-/post expunere		
Profilaxia post-expunere la pacienții susceptibili	0,4 g/kg	Cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile, posibil să se repete o dată după 2 săptămâni pentru a menține titrul seric de anticorpi antirujeolici >240 mUI/ml
Profilaxia post-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,4 g/kg	Pe lângă terapia de întreținere, administrată ca doză suplimentară în decurs de 6 zile de la expunere
Profilaxia pre-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,53 g/kg	Dacă un pacient primește o doză de întreținere mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la cel puțin 0,53 g/kg
Tratament imunomodulator:		
Trombocitopenie imună primară	0,8 - 1 g/kg sau 0,4 g/kg pe zi	în ziua 1, posibil repetată o dată într-un interval de 3 zile timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg pe zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	în doză unică în asociere cu acid acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile la interval de 3 săptămâni în prize divizate, în decurs de 1 - 2 zile
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp sau 2 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive la interval de 2 - 4 săptămâni la interval de 4 -8 săptămâni, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile

Flebogamma DIF trebuie perfuzat intravenos, cu un debit inițial de 0,01 - 0,02 ml/kg per minut, în primele treizeci de minute. Dacă este bine tolerat, cantitatea administrată poate fi mărită treptat, până la maxim 0,1 ml/kg per minut.

O creștere semnificativă a valorii mediane a numărului de trombocite a fost atinsă într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PTI cronică (64000/ μ l), deși nu s-au atins valorile normale.

Copii și adolescenți

Având în vedere faptul că doza pentru fiecare indicație este administrată în funcție de greutatea corporală și ajustată în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite de cele recomandate pentru adulți.

Incompatibilități

Flebogamma DIF nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau soluții intravenoase și trebuie administrat printr-o linie intravenoasă separată.

Precauții speciale

Sorbitol

Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie să fie contraindicate la această grupă de pacienți dacă nu există o necesitate clinică imperativă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie făcut un istoric detaliat cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de a se administra acest medicament.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat pacientului Flebogamma DIF, numele pacientului și numărul lotului de medicament să fie înregistrate pentru a păstra o legătură între pacient și lotul medicamentului utilizat.

Instrucțiuni pentru manipulare și eliminare

Medicamentul trebuie adus la temperatura camerei (cel mult 30°C) înainte de utilizare.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați Flebogamma DIF dacă observați că soluția este tulbure sau prezintă sedimente.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Flebogamma DIF 100 mg/ml soluție perfuzabilă Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Flebogamma DIF și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Flebogamma DIF
3. Cum să utilizați Flebogamma DIF
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Flebogamma DIF
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Flebogamma DIF și pentru ce se utilizează

Ce este Flebogamma DIF

Flebogamma DIF conține imunoglobulină umană normală, o proteină înalt purificată extrasă din plasma umană (o parte din sângele donatorilor). Acest medicament aparține grupului de medicamente numite imunoglobuline cu administrare intravenoasă. Acestea sunt utilizate pentru a trata boli în care sistemul de apărare al organismului împotriva bolilor nu funcționează corect.

Pentru ce se utilizează Flebogamma DIF

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2 - 18 ani) care nu au suficienți anticorpi (Flebogamma DIF se utilizează ca terapie de substituție). Sunt două grupe:

- Pacienți cu sindroame de imunodeficiență primară (SIP), un deficit congenital de anticorpi (grupa 1).
- Pacienți cu imunodeficiențe secundare (IDS) diagnosticați cu infecții severe sau recurente, cu ineficiență a tratamentului antimicrobian și fie **eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)***, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l (grupa 2).

*ETDAS=eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2-18 ani) susceptibili, la care vaccinarea activă împotriva rujeolei nu este indicată sau nu este recomandată.

Tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (2-18 ani) cu boala autoimună diagnosticată (imunomodulare). Sunt cinci grupe:

- Trombocitopenia imună primară (PTI), afecțiune în care numărul de trombocite din sânge este substanțial redus. Formarea trombocitelor, o parte importantă a procesului de coagulare și

reducerea numărului lor pot cauza sângerări și vânătăi nedorite. De asemenea, medicamentul este utilizat la pacienții cu risc mare de sângerare sau înainte de intervenții chirurgicale, pentru a corecta numărul de trombocite.

- Sindromul Guillain Barré, în cadrul căruia sistemul imunitar lezează nervii și îi împiedică să funcționeze corect.
- Boala Kawasaki (în acest caz, în asociere cu acid acetilsalicilic), în care sistemul imunitar afectează nervii și îi împiedică să funcționeze corect.
- Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), o boală rară și progresivă, care cauzează slăbiciune musculară, amorțeală, durere și oboseală.
- Neuropatia motorie multifocală (NMM), o boală rară, care cauzează slăbiciune asimetrică, progresivă și lentă la nivelul membrilor, fără pierderea senzației.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Flebogamma DIF

Nu utilizați Flebogamma DIF

- Dacă sunteți alergic la imunoglobulina umană normală sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6).
- Dacă nu aveți suficientă imunoglobulină de tip IgA în sânge sau ați dezvoltat anticorpi față de IgA.
- Dacă aveți intoleranță la fructoză, o afecțiune genetică destul de rară, în care enzima care descompune fructoza nu este produsă. La sugari și copii mici (vârsta 0 - 2 ani) intoleranța ereditară la fructoză (IEF) este posibil să nu fie diagnosticată și, ca urmare poate fi letală; ca urmare, la această grupă de pacienți nu trebuie să se administreze acest medicament (vezi atenționări speciale privind excipienții la sfârșitul acestei secțiuni).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Flebogamma DIF, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Anumite reacții adverse pot să apară mai frecvent:

- în cazul unui debit de perfuzare crescut
- dacă vi se administrează Flebogamma DIF pentru prima dată sau s-a făcut trecerea de la un alt medicament care conține imunoglobulină umană (IgIV) sau dacă a trecut mult timp de la ultima perfuzie (de exemplu câteva săptămâni). Veți fi monitorizat cu atenție timp de o oră după perfuzare, pentru a detecta posibilele reacții adverse.

Reacțiile alergice sunt rare. Pot să apară în special dacă nu aveți suficientă imunoglobulină de tip IgA în sânge sau ați dezvoltat anticorpi împotriva IgA.

Pacienți cu factori de risc preexistenți

Vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice altă boală și/sau afecțiune, deoarece este necesar controlul la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (formare de cheaguri în sânge). În special, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- diabet zaharat
- hipertensiune arterială
- antecedente de boală vasculară sau tromboză

- obezitate
- volum de sânge redus
- afecțiuni care cresc vâscozitatea sângelui
- vârstă peste 65 de ani

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți boală renală și vi se administrează Flebogamma DIF pentru prima dată, puteți avea probleme cu rinichii.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare factorii de risc și va lua măsuri cum ar fi scăderea vitezei de perfuzare sau întreruperea tratamentului.

Efecte asupra testelor de sânge

După administrarea Flebogamma DIF, rezultatele anumitor analize de sânge (teste serologice) pot fi modificate o perioadă de timp. Dacă efectuați un test al sângelui după ce vi s-a administrat Flebogamma DIF, vă rugăm să-i spuneți asistentei medicale sau medicului dumneavoastră că vi s-a administrat acest medicament.

Atenționare specială privind siguranța

Când medicamentele sunt preparate din sânge sau plasmă umană, sunt adoptate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selecția atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru a se asigura excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor,
- testarea fiecărei donări și rezerve de plasmă pentru depistarea existenței virusurilor/infecției,
- includerea în prelucrarea sângelui sau plasmei a unor etape care pot inactiva sau elimina virusurile.

În ciuda acestor măsuri, când sunt administrate medicamente preparate din sânge și plasmă umană, posibilitatea transmiterii infecției nu poate fi exclusă în întregime. Acest lucru este valabil pentru orice virus necunoscut sau apărut recent sau altor tipuri de infecții.

Măsurile luate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum ar fi virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B și virusul hepatitei C și împotriva virusurilor neîncapsulate al hepatitei A și a parvovirusului B19.

Imunoglobulinele nu au fost asociate cu hepatita A sau cu infecția cu parvovirusul B19, deoarece, probabil, anticorpilor împotriva acestor infecții, conținuți în medicament, sunt protectori.

Se recomandă cu insistență ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Flebogamma DIF, numele și seria de fabricație a medicamentului (inscripționată pe etichetă și pe cutie, după Lot) să fie înregistrate, pentru a se păstra o evidență a loturilor utilizate.

Copii și adolescenți

Semnele vitale (temperatura corporală, tensiunea arterială, ritmul cardiac și ritmul respirațiilor) trebuie observate în timpul perfuziei cu Flebogamma DIF.

Flebogamma DIF împreună cu alte medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

- Efectele asupra vaccinurilor: Flebogamma DIF poate reduce eficacitatea unor anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri cu virusuri vii atenuate). Între administrarea vaccinurilor împotriva rubeolei, oreionului și varicelei și utilizarea acestui medicament trebuie să existe o perioadă de cel puțin 3 luni. În cazul vaccinului împotriva rujeolei, această perioadă este de până la 1 an.
- Trebuie să evitați utilizarea concomitentă a medicamentelor care cresc excreția de apă din organism (diuretice de ansă) în timpul tratamentului cu Flebogamma DIF.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului, pacienți pot avea reacții adverse (de exemplu amețeli sau greață) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Flebogamma DIF conține sorbitol

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să primiți acest medicament. Pacienții cu IEF nu pot descompune fructoza, ceea ce poate avea reacții adverse grave.

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece se simte rău, vomită sau prezintă reacții adverse neplăcute precum balonare, crampe ale stomacului sau diaree.

Flebogamma DIF conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 7,35 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie) în 100 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,37% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu la adult.

3. Cum să utilizați Flebogamma DIF

Flebogamma DIF vă este administrat prin injecție într-o venă (administrare intravenoasă). Poate fi autoadministrat dacă ați fost pregătit de personalul spitalului sau de către un profesionist din domeniul sănătății. Trebuie să pregătiți perfuzia exact așa cum vi s-a arătat, pentru a nu permite microbilor să pătrundă. Nu trebuie să vă autoadministrați injecția singur niciodată; un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în pregătirea medicamentelor, montarea unui cateter venos periferic, administrarea și monitorizarea reacțiilor adverse trebuie să fie întotdeauna prezent.

Doza care vă va fi administrată va depinde de afecțiunea pentru care sunteți tratat și greutatea dumneavoastră și va fi stabilită de medic (vă rugăm să citiți punctul "Instrucțiuni pentru personalul medical" de la sfârșitul acestui prospect).

La începutul perfuzării vi se va administra Flebogamma DIF lent (0,01 ml/kg per minut). În funcție de cât de bine vă simțiți, medicul dumneavoastră poate crește treptat rata perfuziei (până la 0,08 ml/kg per minut).

Utilizarea la copii cu vârsta peste 2 ani

Doza utilizată la copii nu este diferită de cea administrată la adulți, având în vedere faptul că va fi administrată în funcție de boala și de greutatea corporală a copilului.

Dacă utilizați mai mult Flebogamma DIF decât trebuie

Dacă vi se administrează mai mult Flebogamma DIF decât ar trebui, corpul dumneavoastră ar putea reține prea multe lichide. Acest lucru se poate produce mai ales dacă aveți factori de risc, de exemplu dacă sunteți pacient vârstnic sau aveți probleme cu inima sau cu rinichii. Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat.

Dacă uitați să utilizați Flebogamma DIF

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat și urmați instrucțiunile sale. Nu trebuie să vi se administreze o doză dublă pentru a recupera doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În cazuri rare și izolate, au fost raportate următoarele reacții adverse la medicamentele care conțin imunoglobulină. **Solicitați imediat asistență medicală dacă oricare dintre următoarele reacții adverse apare în timpul sau după injectare:**

- O scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic (cu semne cum sunt erupții trecătoare pe piele, tensiune arterială mică, palpitații, respirație șuierătoare, tuse, strănut și dificultăți la respirație printre altele), chiar dacă nu ați prezentat nicio reacție de hipersensibilitate la administrarea precedentă.
- Cazuri de meningită neinfecțioasă temporară (cu semne cum sunt dureri de cap, teamă sau intoleranță la lumină, rigiditate a gâtului).
- Cazuri de reducere temporară a numărului de globule roșii din sânge (anemie hemolitică reversibilă/hemoliză).
- Cazuri de reacții trecătoare pe piele (reacții adverse la nivelul pielii).
- Creștere a concentrației de creatinină (un test care vă măsoară funcția rinichilor) din sânge și/sau insuficiență renală acută (cu semne cum sunt dureri în partea de jos a spatelui, oboseală, scădere a cantității de urină eliminate).
- Reacții tromboembolice, cum sunt infarct miocardic (senzație de bandă strânsă în jurul pieptului, însoțită de senzația că inima vă bate prea repede), accident vascular cerebral (slăbiciune musculară la nivelul feței, brațului sau piciorului, tulburări de vorbire sau de înțelegere a altora care vorbesc), embolism pulmonar (scurtare a respirației, dureri în piept și oboseală), tromboze venoase profunde (durere și umflare la nivelul extremităților).
- Cazuri de afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT), care cauzează hipoxie (lipsă de oxigen), dispnee (dificultăți la respirație), tahipnee (respirație rapidă), cianoză (lipsă de oxigen în sânge), febră și tensiune arterială mică.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 perfuzii):

- dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 perfuzii):

- tahicardie (bătăi rapide ale inimii)
- tensiune arterială mică (tensiune arterială scăzută)
- febră (temperatura corpului crescută)
- tremurături (senzații de frig)
- greață
- vărsături
- dureri la nivelul spatelui
- mialgie (dureri ale mușchilor)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 perfuzii):

- hipersensibilitate
- gripă
- amețeli (rău la mișcare)
- tremor (tremurături)
- fotofobie (sensibilitate excesivă la lumină)
- vertij
- tensiune arterială mare (creșterea tensiunii arteriale)
- respirație șuierătoare
- dureri abdominale (incluzând durere în partea superioară a abdomenului)
- diaree
- flatulență
- prurit (mâncărime)
- erupții trecătoare pe piele
- disconfort la nivelul membrelor
- spasme musculare și tensiune musculară
- dureri de ceafă
- dureri la nivelul extremităților
- disconfort la nivelul pieptului / durere în piept
- oboseală
- senzație de frig
- stare generală de rău
- edem periferic
- frecvență cardiacă crescută
- contuzie
- infecție urinară
- meningită aseptică (meningită neinfecțioasă)
- număr scăzut de globule roșii și albe în sânge
- anorexie (lipsa poftei de mâncare)
- insomnie
- sindrom radicular (dureri de gât sau de spate și alte simptome, precum amorțeală, furnicături și slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor)
- sincopă vago-vagală (pierderea temporară a stării de conștiență)
- conjunctivită (inflamația conjunctivei ochiului)
- maculopatie (afecțiune a maculei de la nivelul retinei ochiului)
- vedere încețoșată
- durere la nivelul urechii
- cianoză (colorație albăstruie anormală a pielii)
- tensiune arterială crescută sau scăzută
- înroșirea feței
- hematom
- tromboză
- edem limfatic
- dispnee (dificultăți la respirație)

- epistaxis (sângerare din nas)
- secreții nazale posterioare (mucozități în exces care se scurg în gât)
- dureri ale sinusurilor
- tuse datorată afectării căilor respiratorii superioare
- disconfort abdominal și distensie abdominală
- uscăciunea gurii
- hematemză (vărsături cu sânge)
- acnee
- alopecie
- hiperhidroză (transpirații excesive)
- vânătăi (hematom de dimensiuni mari la nivelul pielii)
- eritem (înroșirea pielii)
- artralgie (dureri ale articulațiilor)
- disconfort musculo-scheletic
- reacții legate de perfuzie și reacții la locul perfuzării (include iritație și durere la locul de perfuzare)
- stare de nervozitate
- simptome asemănătoare gripei
- deteriorare stării generale de sănătate fizică
- scăderea hemoglobinei
- număr crescut de reticulocite
- frecvență cardiacă scăzută

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

S-a observat că numărul de cazuri cu manifestări cum sunt durere de cap, frisoane, febră, greață, vărsături, tensiune arterială mică, creștere a ritmului bătăilor inimii și dureri de spate a fost mai mare la copii și adolescenți decât la adulți. Cianoza (lipsa oxigenului în sânge) a fost raportată în cazul unui copil, dar nu și la adulți.

Reacțiile adverse ar putea fi reduse prin schimbarea tratamentului la Flebogamma DIF 50 mg/ml. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă prezentați reacții adverse cu o frecvență crescută.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Flebogamma DIF

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau prezintă depozite.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Flebogamma DIF

- Substanța activă este imunoglobulina umană normală (IgIV). Un ml conține imunoglobulină umană normală (IgIV) 100 mg, din care cel puțin 97% este 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

Procentele subclaselor IgG sunt de aproximativ 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ și 2,5% IgG₄. Conține cantități ne semnificative de IgA (mai puțin de 100 micrograme/ml).

- Celelalte componente sunt sorbitol și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind componentele).

Cum arată Flebogamma DIF și conținutul ambalajului

Flebogamma DIF este o soluție perfuzabilă. Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau galben deschis.

Flebogamma DIF este furnizat în flacoane a câte 5 g/50 ml, 10 g/100 ml și 20 g/200 ml.

Cutie cu un flacon.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL

Instituto Grifols, S.A.

Tηλ: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.

Tel: +4202 2223 1415

DE

Grifols Deutschland GmbH

Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB

Tel: +46 8 441 89 50

FR

Grifols France

Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT

Grifols Italia S.p.A.

Tel: +39 050 8755 113

PL

Grifols Polska Sp. z o. o.

Tel: +48 22 378 85 60

PT

Grifols Portugal, Lda.

Tel: +351 219 255 200

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi pct. 3 pentru informații suplimentare):

Doze și mod de administrare

Doza și schema terapeutică depind de indicație.

Doza trebuie individualizată pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. Sunt recomandate următoarele scheme terapeutice.

Dozele recomandate sunt rezumate în următorul tabel:

Indicație	Doză	Frecvența perfuziilor
Terapie de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doza inițială: 0,4 - 0,8 g/kg Doza de întreținere: 0,2 - 0,8 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare	0,2 - 0,4 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Profilaxia rujeolei pre-/post expunere		
Profilaxia post-expunere la pacienții susceptibili	0,4 g/kg	Cât mai curând posibil și în decurs de 6 zile, posibil să se repete o dată după 2 săptămâni pentru a menține titrul seric de anticorpi antirujeolici >240 mUI/ml
Profilaxia post-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,4 g/kg	Pe lângă terapia de întreținere, administrată ca doză suplimentară în decurs de 6 zile de la expunere
Profilaxia pre-expunere la pacienții cu IDP/IDS	0,53 g/kg	Dacă un pacient primește o doză de întreținere mai mică de 0,53 g/kg la fiecare 3-4 săptămâni, această doză trebuie crescută o dată la cel puțin 0,53 g/kg
Tratament imunomodulator:		
Trombocitopenie imună primară	0,8 - 1 g/kg sau 0,4 g/kg pe zi	în ziua 1, posibil repetată o dată într-un interval de 3 zile timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg pe zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	în doză unică în asociere cu acid acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg corp Doză de întreținere: 1 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile la interval de 3 săptămâni în prize divizate, în decurs de 1 - 2 zile

Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg corp	în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile consecutive
	Doză de întreținere: 1 g/kg corp	la interval de 2 - 4 săptămâni
	sau 2 g/kg corp	la interval de 4 -8 săptămâni, în prize divizate, în decurs de 2 - 5 zile

Flebogamma DIF 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 per minut 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 minut.

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 per minut sau administrarea IgIV la o concentrație de 5%.

Copii și adolescenți

Având în vedere faptul că doza pentru fiecare indicație este administrată în funcție de greutatea corporală și ajustată în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite de cele recomandate pentru adulți.

Incompatibilități

Flebogamma DIF nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau soluții intravenoase și trebuie administrat printr-o linie intravenoasă separată.

Precauții speciale

Sorbitol

Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie să fie contraindicate la această grupă de pacienți dacă nu există o necesitate clinică imperativă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie făcut un istoric detaliat cu privire la simptomele IEF pentru fiecare pacient înainte de a se administra acest medicament.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat pacientului Flebogamma DIF, numele pacientului și numărul lotului de medicament să fie înregistrate pentru a păstra o legătură între pacient și lotul medicamentului utilizat.

Instrucțiuni pentru manipulare și eliminare

Medicamentul trebuie adus la temperatura camerei (cel mult 30°C) înainte de utilizare.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați Flebogamma DIF dacă observați că soluția este tulbure sau prezintă sedimente.

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