

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)50 mg
(pureté de l'IgG d'au moins 97 %)

Chaque flacon de 10 ml contient : 0,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 ml contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 400 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Le titre minimal d'IgG contre le virus de la rougeole est de 4,5 UI/ml.

La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

Produite à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 50 mg de D-sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide ou faiblement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Flebogamma DIF est isotonique, avec une osmolalité comprise entre 240 et 370 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit **un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques.

Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

Il convient également de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition et l'immunisation active.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré.
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2).
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des affections du système immunitaire.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

La dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale, un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou dans la fourchette de référence pour la tranche d'âge. 3 à 6 mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle posologique est de 3 à 4 semaines lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée comme nécessaire pour l'obtention d'une protection optimale contre les infections et une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne développe pas d'infection.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition

Prophylaxie post-exposition

En cas d'exposition d'un patient sensible au virus de la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines. Le titre sérique doit être contrôlé après 2 semaines et documenté. Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg, pouvant être administrée une fois après 2 semaines, peut être nécessaire pour maintenir le titre sérique > 240 mUI/ml.

Si un patient atteint de DIP ou de DIS a été exposé au virus de la rougeole et reçoit régulièrement des transfusions d'IgIV, l'administration d'une dose supplémentaire d'IgIV le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, doit être envisagée. Une dose de 0,4 g/kg devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

Si un patient atteint de DIP ou de DIS présente un risque de future exposition au virus de la rougeole alors qu'il reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Elle devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 22 jours après la perfusion.

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de :

Thrombocytopénie immune primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg le premier jour ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours ;
- 0,4 g/kg par jour pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours (le traitement peut être répété en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2 g/kg administrés en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement associé avec l'acide acétylsalicylique.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement substitutif :		
Déficits immunitaires primitifs	Dose initiale : 0,4 – 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition :		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Le plus tôt possible, et dans les 6 jours, la perfusion pouvant être répétée une fois après 2 semaines pour maintenir le titre sérique d'anticorps contre le virus de la rougeole > 240 mUI/ml
Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administration d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines, la dose doit être augmentée à au moins 0,53 g/kg une fois
Traitement immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	En une seule dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale :	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs
	2 g/kg	
	Dose d'entretien :	Toutes les 2 à 4 semaines
	1 g/kg	
	ou	
	2 g/kg	Toutes les 4 à 8 semaines en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique

Flebogamma DIF 50 mg/ml est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 ans (voir rubrique 4.3).

La posologie chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et devant être ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données indiquant qu'un ajustement de la dose est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Flebogamma DIF 50 mg/ml doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 à 0,02 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. Voir rubrique 4.4. En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 0,1 ml/kg/min.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Intolérance au fructose héréditaire (voir rubrique 4.4).

Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament.

Patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d'emploi

Les complications potentielles peuvent le plus souvent être évitées en s'assurant que les patients :

- ne présentent pas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales en administrant la première fois le produit lentement (à un débit de 0,01 à 0,02 ml/kg/min) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, lors d'un changement d'immunoglobulines humaines normales ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés dans un environnement sécurisé pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables et de garantir qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effets indésirables, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, respiration sifflante, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme.

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ;
- chez les patients présentant une infection active ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :

- présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales.

En cas de choc anaphylactique, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.

Événements thromboemboliques

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine provoquée par un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises en cas de prescription et d'administration d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant une thrombophilie acquise ou héréditaire, patients immobilisés durant des périodes prolongées, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flebogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont souvent positives, avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).

Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement *in vivo* des érythrocytes par des immunoglobulines, entraînant ainsi une

réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des érythrocytes. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. La diminution survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutive en 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma pour rechercher des marqueurs spécifiques d'infection ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA (virus de l'hépatite A) et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Flebogamma DIF est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 7,35 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 0,37 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte.

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DIF chez les patients pédiatriques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut diminuer, pendant une période allant de 6 semaines à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de trois mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccin. Dans le cas de la rougeole, cette diminution de l'efficacité peut persister pendant 1 an. Par conséquent, le taux d'anticorps doit être contrôlé chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l'anse

L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée.

Population pédiatrique

Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre.

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

La sécurité de ce médicament chez la femme qui allaite n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes qui allaitent. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables, par exemple les vertiges, associés à Flebogamma DIF. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables causées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;
- (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ;
- (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ;
- (très rarement), réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ;
- cas de méningite aseptique réversible ;
- cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI).

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau est présenté ci-dessous conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Source : base de données des études cliniques et des études de sécurité post-autorisation menées chez 128 patients au total exposés à Flebogamma DIF 50 mg/ml (avec un total de 1 318 perfusions)

<u>Classe de systèmes d'organes</u> <u>(SOC) MedDRA</u>	<u>Effet indésirable</u>	<u>Fréquence</u> <u>par</u> <u>patient</u>	<u>Fréquence</u> <u>par</u> <u>perfusion</u>
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques	Comportement anormal	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Migraine	Peu fréquent	Rare
	Céphalées	Très Fréquent	Fréquent
	Vertiges	Fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	Fréquent
	Trouble cardiovasculaire	Peu fréquent	Rare

<u>Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA</u>	<u>Effet indésirable</u>	<u>Fréquence par patient</u>	<u>Fréquence par perfusion</u>
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension diastolique	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hypotension	Fréquent	Fréquent
	Hypotension diastolique	Fréquent	Fréquent
	Fluctuations de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare
	Bouffées vasomotrices	Peu fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
	Asthme	Peu fréquent	Rare
	Epistaxis	Peu fréquent	Rare
	Toux productive	Peu fréquent	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent	Rare
	Respiration sifflante	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur laryngée	Peu fréquent	Rare
	Gêne nasale	Peu fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Peu fréquent
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale haute	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption prurigineuse	Peu Fréquent	Peu fréquent
	Dermatite de contact	Peu fréquent	Rare
	Urticaire	Fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent	Rare
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Fréquent	Peu fréquent
	Myalgies	Fréquent	Peu fréquent
	Mal de dos	Fréquent	Peu fréquent
	Cervicalgies	Peu fréquent	Rare
	Douleur dans les extrémités	Peu fréquent	Rare
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Rare
	Œdème périphérique	Peu fréquent	Rare
	Frissons	Fréquent	Peu fréquent
	Frissonnement	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur	Fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent	Rare
	Réaction au site d'injection	Fréquent	Peu fréquent
	Erythème au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Extravasation au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Prurit au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Inflammation au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Gonflement au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Œdème au site d'injection	Peu fréquent	Rare

<u>Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA</u>	<u>Effet indésirable</u>	<u>Fréquence par patient</u>	<u>Fréquence par perfusion</u>
	Douleur au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Douleur au site d' injection	Peu fréquent	Rare
Investigations	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare
	Augmentation de la pression artérielle systolique	Fréquent	Peu fréquent
	Diminution de la pression artérielle systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la température corporelle	Fréquent	Peu fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée	Peu fréquent	Rare
	Test de Coombs positif	Fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons.

Population pédiatrique

Les résultats de sécurité obtenus chez 29 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans les études portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de pyrexie, de tachycardie et d'hypotension étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications cliniquement pertinentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les nourrissons, les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire ; Code ATC : J06BA02.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG), avec un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener dans les valeurs normales des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement substitutif n'est pas totalement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs. Une augmentation importante des taux médians de plaquettes a été observée dans une étude clinique chez des patients atteints de thrombocytopénie immune primaire [TIP] chronique (64 000/ μ l), bien que des taux normaux n'aient pas été atteints.

Trois études cliniques ont été menées avec Flebogamma DIF, deux dans le traitement substitutif chez les patients atteints de déficit immunitaire primitif (une chez des adultes et enfants de plus de 10 ans et l'autre chez des enfants âgés de 2 à 16 ans) et l'autre dans le traitement immunomodulateur chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse.

Distribution

La solution se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire ; l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours.

Élimination

La demi-vie de Flebogamma DIF 50 mg/ml est d'environ 30 à 32 jours. Elle peut varier entre les patients, en particulier chez ceux présentant un déficit immunitaire primitif.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Population pédiatrique

Aucune différence en termes de propriétés pharmacocinétiques n'est attendue dans la population pédiatrique.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition (voir les références)

Il n'a pas été mené d'études cliniques portant sur la *prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition* chez les patients à risque.

Flebogamma DIF 50 mg/ml satisfait la spécification d'activité minimale des anticorps dirigés contre le virus de la rougeole, soit 0,36 fois l'activité de l'étalon du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologie est fondée sur des calculs pharmacocinétiques dans lesquels le poids corporel, le volume sanguin et la demi-vie des immunoglobulines sont pris en compte. Ces calculs prédisent ce qui suit :

- Titre sérique au jour 13,5 = 270 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg). Cela confère une marge de sécurité représentant plus du double du titre protecteur de 120 mUI/ml défini par l'OMS.

- Titre sérique au jour 22 ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg).
- Titre sérique au jour 22 ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/ml (dose : 0,53 g/kg – prophylaxie pré-exposition).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez le rat et la souris. L'absence de mortalité dans les études non cliniques réalisées avec Flebogamma DIF à des doses allant jusqu'à 2 500 mg/kg, et l'absence de tout effet indésirable significatif confirmé affectant les voies respiratoires, le système circulatoire et le système nerveux central des animaux traités confirment la sécurité de Flebogamma DIF.

Des études de toxicité à doses répétées et de toxicité embryonnaire et fœtale ne sont pas faisables en raison de l'induction et de l'interférence des anticorps. Les effets du produit sur le système immunitaire du nouveau-né n'ont pas été étudiés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

D-sorbitol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, ni avec un autre médicament contenant des IgIV.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle).

Boîte d'1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant utilisation.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/404/001-005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2007

Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)100 mg
(pureté de l'IgG d'au moins 97 %)

Chaque flacon de 50 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Le titre minimal d'IgG contre le virus de la rougeole est de 9 UI/ml.

La teneur maximale en IgA est de 100 microgrammes/ml.

Produite à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 50 mg de D-sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide ou faiblement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Flebogamma DIF est isotonique, avec une osmolalité comprise entre 240 et 370 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit **un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques

Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

Il convient également de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition et l'immunisation active.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2)
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- Neuropathie motrice multifocale (NMM)

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des affections du système immunitaire.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

La dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale, un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou dans la fourchette de référence pour la tranche d'âge. 3 à 6 mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle posologique est de 3 à 4 semaines lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée comme nécessaire pour l'obtention d'une protection optimale contre les infections et une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne développe pas d'infection.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition

Prophylaxie post-exposition

En cas d'exposition d'un patient sensible au virus de la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines. Le titre sérique doit être contrôlé après 2 semaines et documenté. Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg, pouvant être administrée une fois après 2 semaines, peut être nécessaire pour maintenir le titre sérique > 240 mUI/ml.

Si un patient atteint de DIP ou de DIS a été exposé au virus de la rougeole et reçoit régulièrement des transfusions d'IgIV, l'administration d'une dose supplémentaire d'IgIV le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, doit être envisagée. Une dose de 0,4 g/kg devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

Si un patient atteint de DIP ou de DIS présente un risque de future exposition au virus de la rougeole alors qu'il reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Elle devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 22 jours après la perfusion.

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de :

Thrombocytopénie immune primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg le premier jour ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours ;
- 0,4 g/kg par jour pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours (le traitement peut être répété en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2 g/kg administrés en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement associé par l'acide acétylsalicylique.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement substitutif :		
Déficits immunitaires primitifs	Dose initiale : 0,4 – 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition :		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Le plus tôt possible, et dans les 6 jours, la perfusion pouvant être répétée une fois après 2 semaines pour maintenir le titre sérique d'anticorps contre le virus de la rougeole > 240 mUI/ml
Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administration d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines, la dose doit être augmentée à au moins 0,53 g/kg une fois
Traitement immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	En une seule dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs Toutes les 2 à 4 semaines

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
	2 g/kg	Toutes les 4 à 8 semaines en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique

Flebogamma DIF 100 mg/ml est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 ans (voir rubrique 4.3).

La posologie chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et devant être ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données indiquant qu'un ajustement de la dose est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Flebogamma DIF 100 mg/ml doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. Voir rubrique 4.4. En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être accéléré jusqu'à 0,02 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. S'il est bien toléré, il peut à nouveau être accéléré jusqu'à 0,04 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. Si le patient tolère bien la perfusion, le débit peut encore être augmenté par paliers de 0,02 ml/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 0,08 ml/kg/min.

Il a été observé que la fréquence des effets indésirables des IgIV augmente avec le débit de perfusion. Pendant les perfusions initiales, le débit doit être lent. Si aucun effet indésirable ne survient, le débit pour les perfusions suivantes peut être augmenté progressivement jusqu'au débit maximal. En cas d'effets indésirables, il est recommandé de réduire le débit des perfusions suivantes et de limiter le débit maximal à 0,04 ml/kg/min ou d'administrer les IgIV à une concentration de 5 % (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Intolérance au fructose héréditaire (voir rubrique 4.4).

Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament.

Patient présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d'emploi

Les complications potentielles peuvent le plus souvent être évitées en s'assurant que les patients :

- ne présentent pas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales en administrant la première fois le produit lentement (à un débit de 0,01 ml/kg/min) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, lors d'un changement d'immunoglobulines humaines normales ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés dans un environnement sécurisé pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables et de garantir qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effets indésirables, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, respiration sifflante, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme.

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ;
- chez les patients présentant une infection active ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :

- présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales.

En cas de choc, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.

Événements thromboemboliques

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine provoquée par un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises en cas de prescription et d'administration d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant une thrombophilie acquise ou héréditaire, patients immobilisés durant des périodes prolongées, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flebogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont souvent positives, avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).

Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement *in vivo* des érythrocytes par des immunoglobulines, entraînant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des érythrocytes. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. La diminution survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutive en 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma pour rechercher des marqueurs spécifiques d'infection ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA (virus de l'hépatite A) et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Flebogamma DIF est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 7,35 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 0,37 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte.

Étude de sécurité post-autorisation

Une étude de sécurité post-autorisation semble indiquer un taux plus élevé de perfusions accompagnées d'événements indésirables potentiellement reliés à la perfusion avec Flebogamma DIF 100 mg/ml qu'avec Flebogamma DIF 50 mg/ml (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DIF chez les patients pédiatriques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut diminuer, pendant une période allant de 6 semaines à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de trois mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccin. Dans le cas de la rougeole, cette diminution de l'efficacité peut persister pendant 1 an. Par conséquent, le taux d'anticorps doit être contrôlé chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l'anse

L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée.

Population pédiatrique

Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre.

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

La sécurité de ce médicament chez la femme qui allaite n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes qui allaitent. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables, par exemple les vertiges, associés à Flebogamma DIF. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables causées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence comprennent (voir également rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;
- (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ;
- (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ;
- (très rarement), réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ;
- cas de méningite aseptique réversible ;
- cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI).

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Lors des études cliniques, une augmentation de la fréquence des effets indésirables, probablement due à l'augmentation du débit de perfusion, a été observée (voir la rubrique 4.2).

Le tableau est présenté ci-dessous conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Source : base de données des études cliniques et des études de sécurité post-autorisation menées chez 160 patients au total exposés à Flebogamma DIF 100 mg/ml (avec un total de 915 perfusions)

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Méningite aseptique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Infection des voies urinaires	Peu fréquent	Peu fréquent
	Grippe	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Bicytopenie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Leucopenie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie impatiences	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent
	Radiculopathie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Céphalées	Très fréquent	Très fréquent
	Tremblement	Fréquent	Peu fréquent
	Vertiges	Fréquent	Peu fréquent
Affections oculaires	Maculopathie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Vision trouble	Peu fréquent	Peu fréquent
	Conjonctivite	Peu fréquent	Peu fréquent
	Photophobie	Fréquent	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur dans l'oreille	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques	Cyanose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Tachycardie	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Thrombose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Lymphœdème	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hypertension	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension diastolique	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hypotension	Fréquent	Fréquent
	Hématome	Peu fréquent	Peu fréquent
	Bouffées vasomotrices	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent	Peu fréquent
	Épistaxis	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur dans les sinus	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures	Peu fréquent	Peu fréquent
	Congestion nasale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Respiration sifflante	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Peu fréquent
	Hématémèse	Peu fréquent	Peu fréquent
	Vomissements	Fréquent	Fréquent
	Douleur abdominale haute	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent
	Gêne abdominale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Très fréquent	Fréquent
	Flatulences	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Purpura	Peu fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Fréquent	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	Peu fréquent
	Erythème	Peu fréquent	Peu fréquent
	Erythème palmaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Acné	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent
	Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Myalgies	Fréquent	Fréquent
	Dorsalgies	Fréquent	Fréquent
	Cervicalgies	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur dans les extrémités	Fréquent	Peu fréquent
	Gêne musculo-squelettique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gêne dans un membre	Fréquent	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent	Peu fréquent
	Raideur musculaire	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal	Peu fréquent	Peu fréquent
	Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique	Fréquent	Peu fréquent
	Gêne thoracique	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent	Peu fréquent
	Frissons	Fréquent	Fréquent
	Frissonnements	Très fréquent	Fréquent
	Malaise	Fréquent	Peu fréquent
	Sensation de froid	Fréquent	Peu fréquent
	Fatigue	Fréquent	Peu fréquent
	Détérioration générale de l'état de santé	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur	Fréquent	Peu fréquent
	Sensation de nervosité	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réaction au site de perfusion	Fréquent	Peu fréquent
	Erythème au site d'injection	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection	Peu fréquent	Peu fréquent
Investigations	Diminution de l'hémoglobine	Peu fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la température corporelle	Fréquent	Fréquent
	Augmentation de la fréquence cardiaque	Fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle	Fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle systolique	Fréquent	Peu fréquent
	Diminution de la fréquence cardiaque	Peu fréquent	Peu fréquent
	Diminution de la pression artérielle diastolique	Fréquent	Peu fréquent
	Diminution de la pression artérielle systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Réticulocytes augmentés	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent	Peu fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons.

Population pédiatrique

Les résultats de sécurité obtenus chez 4 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans l'étude portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) et ceux obtenus chez 13 enfants (âgés de 3 à 16 ans) inclus dans l'étude portant sur la thrombocytopénie immune primaire (TIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de frissons, de pyrexie, de nausées, de vomissements, d'hypotension, de tachycardie et de dorsalgies étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. Une cyanose a été rapportée chez un enfant, mais aucun cas n'a été observé chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications cliniquement pertinentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les nourrissons, les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire ; Code ATC : J06BA02.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG), avec un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener dans les valeurs normales des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement substitutif n'est pas totalement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs.

Trois études cliniques ont été menées avec Flebogamma DIF, une dans le traitement substitutif chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (adultes et enfants de plus de 6 ans) et deux dans le

traitement immunomodulateur chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (une chez des adultes et l'autre chez des adultes et enfants âgés de 3 à 16 ans).

Dans une étude de sécurité post-autorisation menée chez 66 patients, le taux de perfusions accompagnées d'événements indésirables ayant une relation possible avec la perfusion a été plus élevé avec Flebogamma DIF 100 mg/ml (18,46 %, n = 24/130) qu'avec Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n = 3/135). Cependant, un patient traité par Flebogamma DIF 100 mg/ml a présenté des épisodes de céphalées légères lors de toutes les perfusions et un autre patient a présenté deux épisodes de pyrexie lors de deux perfusions. Il convient de prendre en compte le fait que ces deux patients ont contribué à la fréquence plus élevée de perfusions accompagnées de réactions dans ce groupe. Chez aucun autre patient des deux groupes, il n'a été rapporté plus d'une perfusion accompagnée de réactions indésirables.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse.

Distribution

La solution se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire ; l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours.

Élimination

La demi-vie de Flebogamma DIF 100 mg/ml est d'environ 34 à 37 jours. Elle peut varier entre les patients, en particulier chez ceux présentant un déficit immunitaire primitif.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Population pédiatrique

Aucune différence en termes de propriétés pharmacocinétiques n'est attendue dans la population pédiatrique.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition (voir les références)

Il n'a pas été mené d'études cliniques portant sur la *prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition* chez les patients à risque.

Flebogamma DIF 100 mg/ml satisfait la spécification d'activité minimale des anticorps dirigés contre le virus de la rougeole, soit 0,36 fois l'activité de l'étalon du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologie est fondée sur des calculs pharmacocinétiques dans lesquels le poids corporel, le volume sanguin et la demi-vie des immunoglobulines sont pris en compte. Ces calculs prédisent ce qui suit :

- Titre sérique au jour 13,5 = 270 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg). Cela confère une marge de sécurité représentant plus du double du titre protecteur de 120 mUI/ml défini par l'OMS.
- Titre sérique au jour 22 ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg).
- Titre sérique au jour 22 ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/ml (dose : 0,53 g/kg – prophylaxie pré-exposition).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez le rat et la souris. L'absence de mortalité dans les études non cliniques réalisées avec Flebogamma DIF à des doses allant jusqu'à 2 500 mg/kg, et l'absence de tout effet indésirable significatif confirmé affectant les voies respiratoires, le système circulatoire et le système nerveux central des animaux traités confirment la sécurité de Flebogamma DIF.

Des études de toxicité à doses répétées et de toxicité embryonnaire et fœtale ne sont pas faisables en raison de l'induction et de l'interférence des anticorps. Les effets du produit sur le système immunitaire du nouveau-né n'ont pas été étudiés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

D-sorbitol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec un autre médicament contenant des IgIV.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ml, 100 ml ou 200 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle).

Boîte d'1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant utilisation.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/404/006-008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2007

Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE (0,5 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 50 mg d'immunoglobuline humaine normale (IgIV), dont au moins 97 % d'IgG.

0,5 g/10 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

D-sorbitol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/404/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE** (2,5 g, 5 g, 10 g et 20 g)**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IVIg)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVES(S)

Un ml contient 50 mg d'immunoglobuline humaine normale (IVIg), dont au moins 97 % d'IgG.
La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

2,5 g/50 ml

5 g/100 ml

10 g/200 ml

20 g/400 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

D-sorbitol, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON (5 g, 10 g et 20 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVES(S)

Un ml contient 50 mg d'immunoglobuline humaine normale (IgIV), dont au moins 97 % d'IgG.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

D-sorbitol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

5 g/100 ml

10 g/200 ml

20 g/400 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

Pour suspendre, tirer ici.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON (0,5 g et 2,5 g)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRE

Pour suspendre, tirer ici.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE** (5 g, 10 g et 20 g)**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVES(S)

Un ml contient 100 mg d'immunoglobuline humaine normale (IgIV), dont au moins 97 % d'IgG.
La teneur maximale en IgA est de 100 microgrammes/ml.

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

D-sorbitol, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON (5 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

5 g/50 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour suspendre, tirer ici.
Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON (10 g et 20 g)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 100 mg d'immunoglobuline humaine normale (IgIV), dont au moins 97 % d'IgG.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

D-sorbitol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

10 g/100 ml

20 g/200 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour suspendre, tirer ici.
Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Flebogamma DIF et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Flebogamma DIF ?
3. Comment utiliser Flebogamma DIF ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Flebogamma DIF ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Flebogamma DIF et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Flebogamma DIF ?

Flebogamma DIF est une immunoglobuline humaine normale, une protéine hautement purifiée extraite du plasma humain (fraction du sang issue de donneurs). Ce médicament appartient à la classe de médicaments appelés immunoglobulines intraveineuses. Ils sont utilisés pour traiter les maladies dans lesquelles le système de défense de l'organisme contre les maladies ne fonctionne pas correctement.

Dans quels cas Flebogamma DIF est-il utilisé ?

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) qui n'ont pas suffisamment d'anticorps (Flebogamma DIF est utilisé en traitement substitutif). Il existe deux groupes :

- Patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP), l'absence congénitale d'anticorps (groupe 1).
- Patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire (DIS) présentant des infections sévères ou récurrentes, en échec avec un traitement antimicrobien et ayant, soit **un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l (groupe 2).

* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels la vaccination active contre la rougeole n'est pas indiquée ou n'est pas recommandée.

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) souffrant de certaines maladies auto-immunes (immunomodulation). Il existe cinq groupes :

- Thrombocytopénie immune primaire, une maladie dans laquelle le nombre de plaquettes dans le sang est fortement diminué. Les plaquettes jouent un rôle important dans le processus de coagulation, et une réduction de leur nombre peut provoquer des saignements et des hématomes. Le médicament peut également être utilisé chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré, une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les nerfs et les empêche de fonctionner correctement.
- Maladie de Kawasaki (dans ce cas, en association avec l'acide acétylsalicylique), une maladie infantile dans laquelle les vaisseaux sanguins (artères) du corps sont dilatés.
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), une maladie rare et progressive provoquant une faiblesse des membres, un engourdissement, des douleurs et une fatigue.
- Neuropathie motrice multifocale (NMM), une maladie rare provoquant une faiblesse des membres asymétrique progressant lentement sans perte sensitive.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Flebogamma DIF ?

N'utilisez jamais Flebogamma DIF

- Si vous êtes allergique aux immunoglobulines humaines normales ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous n'avez pas assez d'immunoglobulines de type IgA dans votre sang ou si vous avez développé des anticorps anti-IgA.
- Si vous présentez une intolérance au fructose, une maladie génétique assez rare qui survient lorsque l'enzyme responsable de la décomposition du fructose n'est pas produite. Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale, par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament (pour les précautions particulières concernant les excipients, voir la fin de cette rubrique).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Flebogamma DIF.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- si la perfusion est administrée à un débit élevé ;
- si c'est la première fois que l'on vous administre Flebogamma DIF, ou si vous receviez auparavant une autre immunoglobuline humaine normale (IgIV), ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion (plusieurs semaines). Vous serez surveillé(e) attentivement jusqu'à une heure après la perfusion afin de détecter tout effet indésirable.

Les réactions allergiques sont rares. Elles surviennent généralement lorsque vous n'avez pas assez d'immunoglobulines du type IgA dans votre sang ou si vous avez développé des anticorps anti-IgA.

Patients présentant des facteurs de risque préexistants

Informez votre médecin si vous présentez une autre maladie et/ou affection, car une surveillance est nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (formation de caillots sanguins). En particulier, informez votre médecin si vous avez :

- un diabète,
- une hypertension (tension artérielle élevée),
- des antécédents de maladie vasculaire ou de thrombose,
- un surpoids,
- une hypovolémie (diminution du volume sanguin),
- une maladie augmentant la viscosité sanguine,
- plus de 65 ans.

Patients atteints de problèmes rénaux

Si vous avez une maladie rénale et que vous recevez Flebogamma DIF pour la première fois, vous pourriez présenter des problèmes rénaux.

Votre médecin tiendra compte de vos facteurs de risque et prendra des mesures telles que la diminution du débit de perfusion ou l'arrêt du traitement.

Effets sur les analyses de sang

Flebogamma DIF peut interférer avec les résultats de certaines analyses de sang (tests sérologiques) pendant un certain temps après l'administration du produit. Si une analyse de sang doit être réalisée après que vous avez reçu Flebogamma DIF, veuillez informer la personne qui effectue la prise de sang ou votre médecin que vous avez reçu ce médicament.

Précautions particulières de sécurité

Dans le cas des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures de sécurité sont prévues afin d'éviter la transmission d'infections aux patients. Celles-ci comprennent :

- une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections,
- le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour ce qui concerne la présence de virus/d'infections,
- l'inclusion dans le procédé de traitement du sang ou du plasma d'étapes permettant d'éliminer ou d'inactiver les virus.

Cependant malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont jugées efficaces pour lutter contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B et C, et pour les virus non enveloppés VHA (virus de l'hépatite A) et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuent probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé que chaque fois que vous recevrez une dose de Flebogamma DIF, le nom et le numéro de lot du médicament (indiqué sur l'étiquette et la boîte après Lot) soient enregistrés afin de maintenir la traçabilité des lots utilisés.

Enfants et adolescents

Les signes vitaux (température, pression artérielle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) doivent être surveillés pendant la perfusion de Flebogamma DIF.

Autres médicaments et Flebogamma DIF

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.
- Effets sur les vaccins : Flebogamma DIF peut réduire l'efficacité de certains vaccins (vaccins à virus vivant atténué). Pour les vaccins contre la rubéole, les oreillons et la varicelle, un délai de 3 mois doit s'écouler entre l'administration de ce médicament et l'utilisation de ces vaccins. Pour le vaccin contre la rougeole, le délai à respecter est de 1 an.
- Vous devez éviter d'utiliser des médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques de l'anse) pendant le traitement par Flebogamma DIF.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients peuvent présenter des effets indésirables pendant le traitement (par exemple des vertiges ou des nausées), qui peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Flebogamma DIF contient du sorbitol

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) êtes atteint d'une intolérance héréditaire au fructose, une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose ne peuvent pas métaboliser le fructose ce qui peut causer de graves effets indésirables.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose ou si votre enfant ne peut plus absorber de boissons et aliments sucrés parce qu'il se sent malade, vomit, ou présente des effets désagréables comme des ballonnements, des crampes d'estomac ou des diarrhées.

Flebogamma DIF contient du sodium

Ce médicament contient moins de 7,35 mg de sodium (principal composant du sel de cuisson/sel de table) dans 100 ml. Cela équivaut à 0,37 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

3. Comment utiliser Flebogamma DIF ?

Flebogamma DIF est administré par injection dans une veine (administration intraveineuse). Il peut être auto-administré si vous avez été dûment formé(e) par le personnel de l'hôpital ou par un autre professionnel de santé. Vous devez préparer la perfusion exactement comme cela vous a été expliqué afin d'éviter le passage de germes dans le produit. Vous ne devez en aucun cas vous administrer ce

médicament seul ; un professionnel de santé expérimenté dans la préparation du médicament, la pose d'un cathéter, l'administration du médicament et la surveillance des effets indésirables doit toujours être présent à vos côtés.

Le dosage varie en fonction de votre maladie et de votre poids corporel et c'est à votre médecin de le déterminer (veuillez vous reporter à la rubrique « Informations destinées aux professionnels de la santé » figurant à la fin de cette notice).

Au début de la perfusion, vous recevrez Flebogamma DIF à un débit faible (0,01-0,02 ml/kg/min). Si vous tolérez bien la perfusion, votre médecin pourra alors augmenter progressivement le débit (jusqu'à 0,1 ml/kg/min).

Utilisation chez les enfants âgés de plus de 2 ans

La dose administrée chez les enfants ne diffère pas de celle des adultes car elle est calculée en fonction de la maladie et du poids corporel des enfants.

Si vous avez utilisé plus de Flebogamma DIF que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Flebogamma DIF que vous n'auriez dû, il se peut que votre corps ait absorbé trop de liquide. Cela peut se produire notamment si vous êtes un patient à risque, par exemple si vous êtes âgé(e) ou si vous avez des problèmes cardiaques ou rénaux. Prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Flebogamma DIF

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien et suivez ses instructions. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans de rares cas et des cas isolés, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec des préparations d'immunoglobuline. **Vous devez recevoir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants survient pendant ou après la perfusion :**

- Chute subite de la pression artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique (dont les signes sont entre autres : éruption cutanée, hypotension, palpitations, respiration sifflante, toux, éternuements, difficultés pour respirer), même si vous n'avez pas présenté de signes d'hypersensibilité au cours d'une perfusion précédente.
- Méningite non infectieuse temporaire (dont les signes sont des maux de tête, une sensibilité à la lumière, une raideur de la nuque).
- Réduction temporaire du nombre de globules rouges dans le sang (hémolyse/anémie hémolytique réversible).
- Réactions cutanées transitoires (effets indésirables sur votre peau).
- Augmentation de la créatininémie (un paramètre de mesure de la fonction rénale) et/ou insuffisance rénale aiguë (dont les signes sont une douleur dans le bas du dos, une fatigue, une diminution de la quantité d'urine).
- Réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde (oppression dans la poitrine avec le sentiment que le cœur bat trop vite), accident vasculaire cérébral (faiblesse musculaire dans le visage, le bras ou la jambe, difficultés pour parler ou comprendre ce que disent d'autres

- personnes), embolie pulmonaire (essoufflement, douleur thoracique et fatigue) ou thrombose veineuse profonde (douleur et gonflement dans un membre).
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) provoquant une hypoxie (manque d'oxygène), une dyspnée (difficulté à respirer), une tachypnée (respiration rapide), une cyanose (manque d'oxygène dans le sang), une fièvre et une hypotension.

Autres effets indésirables :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 10) :

- maux de tête
- fièvre (augmentation de la température corporelle)
- tachycardie (augmentation du rythme cardiaque)
- hypotension

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 100) :

- bronchite
- rhinopharyngite
- sensations de vertige (mal des transports)
- hypertension
- augmentation de la pression artérielle
- respiration sifflante
- toux productive
- douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute)
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- urticaire
- prurit (démangeaisons)
- rash (éruption cutanée)
- douleur au dos
- myalgies (douleurs musculaires)
- arthralgies (douleurs articulaires)
- frissons (sensation de froid avec des tremblements) ou frissonnements
- douleur
- réaction au site d'injection
- test de Coombs positif
- diminution de la pression artérielle

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 1 000) :

- hypersensibilité
- anomalie du comportement
- migraine
- fluctuations de la pression artérielle
- bouffées de chaleur (rougeur du visage et du cou)
- toux
- asthme
- dyspnée (difficulté pour respirer)
- épistaxis (saignement de nez)
- gêne nasale
- douleur laryngée
- dermatite de contact
- hyperhidrose (transpiration excessive)
- rash (éruption cutanée)
- spasmes musculaires
- douleur dans la nuque
- douleur dans les extrémités
- rétention urinaire

- asthénie (fatigue)
- douleur thoracique
- réactions au site de perfusion (érythème, extravasation, inflammation, douleur)
- réactions au site d'injection (incluant œdème, douleur, démangeaisons et gonflement au site d'injection)
- œdème périphérique
- augmentation de l'alanine aminotransférase (transaminase hépatique)

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Il a été observé que la fréquence de maux de tête, de fièvre, d'augmentation de la fréquence cardiaque et d'hypotension (pression artérielle faible) était plus élevée chez les enfants que chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Flebogamma DIF ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des dépôts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Flebogamma DIF

- La substance active est l'immunoglobuline humaine normale (IgIV). Un ml contient 50 mg d'immunoglobuline humaine normale, dont au moins 97 % d'IgG.

Chaque flacon de 10 ml contient : 0,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 ml contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 400 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Le pourcentage de sous-groupes d'IgG est d'environ 66,6 % d'IgG₁, 28,5 % d'IgG₂, 2,7 % d'IgG₃ et 2,2 % d'IgG₄. Le médicament contient des traces d'IgA (moins de 50 microgrammes/ml).

- Les autres composants sont : sorbitol et eau pour préparations injectables (pour plus d'informations sur les composants, voir rubrique 2).

Comment se présente Flebogamma DIF et contenu de l'emballage extérieur

Flebogamma DIF est une solution pour perfusion. La solution est limpide ou faiblement opalescente et transparente ou jaune pâle.

Flebogamma DIF est fourni en flacons de 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml et 20 g/400 ml.

Boîte d'1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (plus d'informations à la rubrique 3 de cette notice) :

Posologie et méthode d'administration

La dose et la posologie varient en fonction de l'indication.

Il peut être nécessaire d'adapter la dose pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale, un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire. Les posologies suivantes sont présentées à titre indicatif.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement substitutif :		
Déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 0,4 – 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition :		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Le plus tôt possible, et dans les 6 jours, la perfusion pouvant être répétée une fois après 2 semaines pour maintenir le titre sérique d'anticorps contre le virus de la rougeole > 240 mUI/ml
Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administration d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines, la dose doit être augmentée à au moins 0,53 g/kg une fois
Traitement immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	En une seule dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose de charge : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose de charge : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs Toutes les 2 à 4 semaines Toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours

Flebogamma DIF doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01-0,02 ml/kg/min pendant les trente premières minutes. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 0,1 ml/kg/min.

Une augmentation importante des taux médians de plaquettes a été observée dans une étude clinique chez des patients atteints de thrombocytopénie immune primaire [TIP] chronique (64 000/ μ l), bien que des taux normaux n'aient pas été atteints.

Population pédiatrique

La posologie recommandée pour chaque indication étant indiquée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées, la dose administrée chez l'enfant ne diffère pas de celle de l'adulte.

Incompatibilités

Flebogamma DIF ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou solutions pour perfusion et doit être administré séparément.

Précautions particulières

Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Flebogamma DIF est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Instructions pour la manipulation et l'élimination

Le produit doit être amené à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant utilisation.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente. Ne pas utiliser Flebogamma DIF si la solution est trouble ou contient des dépôts.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Flebogamma DIF et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Flebogamma DIF ?
3. Comment utiliser Flebogamma DIF ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Flebogamma DIF ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Flebogamma DIF et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Flebogamma DIF ?

Flebogamma DIF est une immunoglobuline humaine normale, une protéine hautement purifiée extraite du plasma humain (fraction du sang issue de donneurs). Ce médicament appartient à la classe de médicaments appelés immunoglobulines intraveineuses. Ils sont utilisés pour traiter les maladies dans lesquelles le système de défense de l'organisme contre les maladies ne fonctionne pas correctement.

Dans quels cas Flebogamma DIF est-il utilisé ?

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) qui n'ont pas suffisamment d'anticorps (Flebogamma DIF est utilisé en traitement substitutif). Il existe deux groupes :

- Patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP), l'absence congénitale d'anticorps (groupe 1).
- Patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire (DIS) présentant des infections sévères ou récurrentes, en échec avec un traitement antimicrobien et ayant, soit **un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l (groupe 2).

* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques.

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels la vaccination active contre la rougeole n'est pas indiquée ou n'est pas recommandée.

Traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) souffrant de certaines maladies auto-immunes (immunomodulation). Il existe cinq groupes :

- Thrombocytopénie immune primaire, une maladie dans laquelle le nombre de plaquettes dans le sang est fortement diminué. Les plaquettes jouent un rôle important dans le processus de coagulation, et une réduction de leur nombre peut provoquer des saignements et des hématomes. Le médicament peut également être utilisé chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré, une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les nerfs et les empêche de fonctionner correctement.
- Maladie de Kawasaki (dans ce cas, en association avec l'acide acétylsalicylique), une maladie infantile dans laquelle les vaisseaux sanguins (artères) du corps sont dilatés.
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), une maladie rare et progressive provoquant une faiblesse des membres, un engourdissement, des douleurs et une fatigue.
- Neuropathie motrice multifocale (NMM), une maladie rare provoquant une faiblesse des membres asymétrique progressant lentement sans perte sensitive.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Flebogamma DIF ?

N'utilisez jamais Flebogamma DIF

- Si vous êtes allergique aux immunoglobulines humaines normales ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous n'avez pas assez d'immunoglobulines de type IgA dans votre sang ou si vous avez développé des anticorps anti-IgA.
- Si vous présentez une intolérance au fructose, une maladie génétique assez rare qui survient lorsque l'enzyme responsable de la décomposition du fructose n'est pas produite. Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale, par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament (pour les précautions particulières concernant les excipients, voir la fin de cette rubrique).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Flebogamma DIF.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- si la perfusion est administrée à un débit élevé ;
- si c'est la première fois que l'on vous administre Flebogamma DIF, ou si vous receviez auparavant une autre immunoglobuline humaine normale (IgIV), ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion (plusieurs semaines). Vous serez surveillé(e) attentivement jusqu'à une heure après la perfusion afin de détecter tout effet indésirable.

Les réactions allergiques sont rares. Elles surviennent généralement lorsque vous n'avez pas assez d'immunoglobulines du type IgA dans votre sang ou si vous avez développé des anticorps anti-IgA.

Patients présentant des facteurs de risque préexistants

Informez votre médecin si vous présentez une autre maladie et/ou affection, car une surveillance est nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (formation de caillots sanguins). En particulier, informez votre médecin si vous avez :

- un diabète,
- une hypertension (tension artérielle élevée),
- des antécédents de maladie vasculaire ou de thrombose,
- un surpoids,
- une hypovolémie (diminution du volume sanguin),
- une maladie augmentant la viscosité sanguine,
- plus de 65 ans.

Patients atteints de problèmes rénaux

Si vous avez une maladie rénale et que vous recevez Flebogamma DIF pour la première fois, vous pourriez présenter des problèmes rénaux.

Votre médecin tiendra compte de vos facteurs de risque et prendra des mesures telles que la diminution du débit de perfusion ou l'arrêt du traitement.

Effets sur les analyses de sang

Flebogamma DIF peut interférer avec les résultats de certaines analyses de sang (tests sérologiques) pendant un certain temps après l'administration du produit. Si une analyse de sang doit être réalisée après que vous avez reçu Flebogamma DIF, veuillez informer la personne qui effectue la prise de sang ou votre médecin que vous avez reçu ce médicament.

Précautions particulières de sécurité

Dans le cas des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures de sécurité sont prévues afin d'éviter la transmission d'infections aux patients. Celles-ci comprennent :

- une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections,
- le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour ce qui concerne la présence de virus/d'infections,
- l'inclusion dans le procédé de traitement du sang ou du plasma d'étapes permettant d'éliminer ou d'inactiver les virus.

Cependant malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont jugées efficaces pour lutter contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B et C, et pour les virus non enveloppés VHA (virus de l'hépatite A) et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuent probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé que chaque fois que vous recevrez une dose de Flebogamma DIF, le nom et le numéro de lot du médicament (indiqué sur l'étiquette et la boîte après Lot) soient enregistrés afin de maintenir la traçabilité des lots utilisés.

Enfants et adolescents

Les signes vitaux (température, pression artérielle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) doivent être surveillés pendant la perfusion de Flebogamma DIF.

Autres médicaments et Flebogamma DIF

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.
- Effets sur les vaccins : Flebogamma DIF peut réduire l'efficacité de certains vaccins (vaccins à virus vivant atténué). Pour les vaccins contre la rubéole, les oreillons et la varicelle, un délai de 3 mois doit s'écouler entre l'administration de ce médicament et l'utilisation de ces vaccins. Pour le vaccin contre la rougeole, le délai à respecter est de 1 an.
- Vous devez éviter d'utiliser des médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques de l'anse) pendant le traitement par Flebogamma DIF.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients peuvent présenter des effets indésirables pendant le traitement (par exemple des vertiges ou des nausées), qui peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Flebogamma DIF contient du sorbitol

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) êtes atteint d'une intolérance héréditaire au fructose, une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose ne peuvent pas métaboliser le fructose ce qui peut causer de graves effets indésirables.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose ou si votre enfant ne peut plus absorber de boissons et aliments sucrés parce qu'il se sent malade, vomit, ou présente des effets désagréables comme des ballonnements, des crampes d'estomac ou des diarrhées.

Flebogamma DIF contient du sodium

Ce médicament contient moins de 7,35 mg de sodium (principal composant du sel de cuisson/sel de table) dans 100 ml. Cela équivaut à 0,37 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

3. Comment utiliser Flebogamma DIF ?

Flebogamma DIF est administré par injection dans une veine (administration intraveineuse). Il peut être auto-administré si vous avez été dûment formé(e) par le personnel de l'hôpital ou par un autre professionnel de santé. Vous devez préparer la perfusion exactement comme cela vous a été expliqué afin d'éviter le passage de germes dans le produit. Vous ne devez en aucun cas vous administrer ce

médicament seul ; un professionnel de santé expérimenté dans la préparation du médicament, la pose d'un cathéter, l'administration du médicament et la surveillance des effets indésirables doit toujours être présent à vos côtés.

Le dosage varie en fonction de votre maladie et de votre poids corporel et c'est à votre médecin de le déterminer (veuillez vous reporter à la rubrique « Informations destinées aux professionnels de la santé » figurant à la fin de cette notice).

Au début de la perfusion, vous recevrez Flebogamma DIF à un débit faible (0,01 ml/kg/min). Si vous tolérez bien la perfusion, votre médecin pourra alors augmenter progressivement le débit (jusqu'à 0,08 ml/kg/min).

Utilisation chez les enfants âgés de plus de 2 ans

La dose administrée chez les enfants ne diffère pas de celle des adultes car elle est calculée en fonction de la maladie et du poids corporel des enfants.

Si vous avez utilisé plus de Flebogamma DIF que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Flebogamma DIF que vous n'auriez dû, il se peut que votre corps ait absorbé trop de liquide. Cela peut se produire notamment si vous êtes un patient à risque, par exemple si vous êtes âgé(e) ou si vous avez des problèmes cardiaques ou rénaux. Prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Flebogamma DIF

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien et suivez ses instructions. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans de rares cas et des cas isolés, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec des préparations d'immunoglobuline. **Vous devez recevoir des soins médicaux d'urgence si l'un des effets indésirables suivants survient pendant ou après la perfusion :**

- Chute subite de la pression artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique (dont les signes sont entre autres : éruption cutanée, hypotension, palpitations, respiration sifflante, toux, éternuements, difficultés pour respirer), même si vous n'avez pas présenté de signes d'hypersensibilité au cours d'une perfusion précédente.
- Méningite non infectieuse temporaire (dont les signes sont des maux de tête, une sensibilité à la lumière, une raideur de la nuque).
- Réduction temporaire du nombre de globules rouges dans le sang (hémolyse/anémie hémolytique réversible).
- Réactions cutanées transitoires (effets indésirables sur votre peau).
- Augmentation de la créatininémie (un paramètre de mesure de la fonction rénale) et/ou insuffisance rénale aiguë (dont les signes sont une douleur dans le bas du dos, une fatigue, une diminution de la quantité d'urine).
- Réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde (oppression dans la poitrine avec le sentiment que le cœur bat trop vite), accident vasculaire cérébral (faiblesse musculaire dans le visage, le bras ou la jambe, difficultés pour parler ou comprendre ce que disent d'autres

personnes), embolie pulmonaire (essoufflement, douleur thoracique et fatigue) ou thrombose veineuse profonde (douleur et gonflement dans un membre).

- Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) provoquant une hypoxie (manque d'oxygène), une dyspnée (difficulté à respirer), une tachypnée (respiration rapide), une cyanose (manque d'oxygène dans le sang), une fièvre et une hypotension

Autres effets indésirables :

Très fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 10) :

- maux de tête

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 10) :

- tachycardie (accélération du rythme cardiaque)
- hypotension (pression artérielle basse)
- fièvre (augmentation de la température corporelle)
- frissons (sensation de froid avec des tremblements)
- nausées
- vomissements
- douleur au dos
- myalgies (douleurs musculaires)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 perfusion sur 100) :

- hypersensibilité
- état grippal
- sensations de vertige (mal des transports)
- tremblement
- photophobie (sensibilité excessive à la lumière)
- vertige
- hypertension (pression artérielle élevée)
- respiration sifflante
- douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute)
- diarrhée
- flatulences (« gaz »)
- prurit (démangeaisons)
- rash (éruption cutanée)
- gêne dans un membre
- spasmes musculaires et tension musculaire
- douleur dans la nuque
- douleur dans les extrémités
- gêne thoracique/douleur thoracique
- fatigue
- sensation de froid
- malaise
- œdème périphérique
- augmentation du rythme cardiaque
- contusion
- infection urinaire
- méningite aseptique (méningite non infectieuse)
- diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang
- anorexie (manque d'appétit)
- insomnie
- syndrome radiculaire (douleur dans la nuque ou dans le dos et autres symptômes tels qu'engourdissements, picotements et sensation de faiblesse au niveau des bras ou des jambes)
- syncope vaso-vagale (perte de connaissance temporaire)
- conjonctivite (inflammation de la conjonctive de l'œil)
- maculopathie (dégénérescence de la macula de la rétine)
- vision trouble

- douleur dans l'oreille
- cyanose (couleur bleuâtre de la peau)
- augmentation ou diminution de la pression artérielle
- bouffées de chaleur (rougeur du visage et du cou)
- hématome
- thrombose
- lymphœdème
- dyspnée (difficulté pour respirer)
- épistaxis (saignement de nez)
- écoulement nasal (excès de mucus)
- douleur sinusale
- syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures
- gêne et distension abdominales
- bouche sèche
- hématemèse (vomissement de sang)
- acné
- alopecie
- hyperhidrose (transpiration excessive)
- ecchymose (hématome étendu)
- érythème (rougeur de la peau)
- arthralgies (douleurs articulaires)
- gêne musculo-squelettique
- réaction liée à la perfusion et réaction au site de perfusion (y compris érythème au site de perfusion et douleur au site de perfusion)
- nervosité
- syndrome pseudo-grippal
- détérioration générale de l'état de santé
- diminution du taux d'hémoglobine
- augmentation du taux de réticulocytes
- diminution du rythme cardiaque

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Il a été observé que la fréquence de maux de tête, de frissons, de fièvre, de nausées, de vomissements, d'hypotension (pression artérielle faible), d'augmentation de la fréquence cardiaque et de douleurs dorsales était plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Une cyanose (manque d'oxygène dans le sang) a été rapportée chez un enfant, mais aucun cas n'a été observé chez les adultes.

Les effets indésirables peuvent être réduits en remplaçant par Flebogamma DIF 50 mg/ml. En cas d'augmentation de survenue des effets indésirables, consultez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Flebogamma DIF ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des dépôts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Flebogamma DIF

- La substance active est l'immunoglobuline humaine normale (IgIV). Un ml contient 100 mg d'immunoglobuline humaine normale, dont au moins 97 % d'IgG.

Chaque flacon de 50 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Le pourcentage de sous-groupes d'IgG est d'environ 66,6 % d'IgG₁, 27,9 % d'IgG₂, 3,0 % d'IgG₃ et 2,5 % d'IgG₄. Le médicament contient des traces d'IgA (moins de 100 microgrammes/ml).

- Les autres composants sont : sorbitol et eau pour préparations injectables (pour plus d'informations sur les composants, voir rubrique 2).

Comment se présente Flebogamma DIF et contenu de l'emballage extérieur

Flebogamma DIF est une solution pour perfusion. La solution est limpide ou faiblement opalescente et transparente ou jaune pâle.

Flebogamma DIF est fourni en flacons de 5 g/50 ml, 10 g/100 ml et 20 g/200 ml.

Boîte d'1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé (plus d'informations à la rubrique 3 de cette notice) :

Posologie et méthode d'administration

La dose et la posologie varient en fonction de l'indication.

Il peut être nécessaire d'adapter la dose pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale, un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire. Les posologies suivantes sont présentées à titre indicatif.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement substitutif :		
Déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 0,4 – 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition :		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Le plus tôt possible, et dans les 6 jours, la perfusion pouvant être répétée une fois après 2 semaines pour maintenir le titre sérique d'anticorps contre le virus de la rougeole > 240 mUI/ml
Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administration d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines, la dose doit être augmentée à au moins 0,53 g/kg une fois

Traitement immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	En une seule dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose de charge : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose de charge : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs Toutes les 2 à 4 semaines Toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours

Flebogamma DIF doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. Si la perfusion est bien tolérée le débit peut être accéléré jusqu'à 0,02 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. S'il est bien toléré, il peut à nouveau être accéléré jusqu'à 0,04 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. Si le patient tolère bien la perfusion, le débit peut encore être augmenté par paliers de 0,02 ml/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 0,08 ml/kg/min.

Il a été observé que la fréquence des effets indésirables des IgIV augmente avec le débit de perfusion. Pendant les perfusions initiales, le débit doit être lent. Si aucun effet indésirable ne survient, le débit pour les perfusions suivantes peut être augmenté progressivement jusqu'au débit maximal. En cas d'effets indésirables, il est recommandé de réduire le débit des perfusions suivantes et de limiter le débit maximal à 0,04 ml/kg/min ou d'administrer les IgIV à une concentration de 5 %.

Population pédiatrique

La posologie recommandée pour chaque indication étant indiquée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées, la dose administrée chez l'enfant ne diffère pas de celle de l'adulte.

Incompatibilités

Flebogamma DIF ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou solutions pour perfusion et doit être administré séparément.

Précautions particulières

Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Flebogamma DIF est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Instructions pour la manipulation et l'élimination

Le produit doit être amené à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant utilisation.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente. Ne pas utiliser Flebogamma DIF si la solution est trouble ou contient des dépôts.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.