

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (i.v.Ig)

Един ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин 50 mg  
(съдържание на IgG не по-малко от 97%)

1 флакон от 10 ml съдържа: 0,5 g човешки нормален имуноглобулин  
1 флакон от 50 ml съдържа: 2,5 g човешки нормален имуноглобулин  
1 флакон от 100 ml съдържа: 5 g човешки нормален имуноглобулин  
1 флакон от 200 ml съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин  
1 флакон от 400 ml съдържа: 20 g човешки нормален имуноглобулин

Разпределение на подкласовете IgG (приблизителни стойности):

IgG<sub>1</sub> 66,6%  
IgG<sub>2</sub> 28,5%  
IgG<sub>3</sub> 2,7%  
IgG<sub>4</sub> 2,2%

Минималното ниво на IgG срещу морбили е 4,5 IU/ml.

Максималното съдържание на IgA е 50 микрограма/ml.

Произведен от плазма на човешки донори.

Помощно вещество с известно действие:

Един ml съдържа 50 mg D-сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Разтворът е бистър или леко опалесциращ, безцветен или бледожълт.

Flebogamma DIF е изотоничен разтвор с осмолалитет от 240 до 370 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Заместваща терапия при възрастни, деца и юноши (2-18 години) при:

- Синдроми на първичен имунен дефицит (ПИД) с нарушена продукция на антитела
- Вторични имунни дефицити (ВИД) при пациенти, страдащи от тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антимикробно лечение или **доказана недостатъчност на**

**конкретно антитяло (proven specific antibody failure, PSAF)\*, или серумни нива на IgG <4 g/l**

\*PSAF= невъзможност за постигане на най-малко 2-кратно увеличение на титъра на IgG антителата към пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини, съдържащи полипептидни антигени

Профилактика на морбили преди/след експозиция при податливи възрастни, деца и юноши (2-18 години), при които активната имунизация е противопоказана или не се препоръчва.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за употреба на интравенозни човешки имуноглобулин за профилактика на морбили преди/след експозиция и активна имунизация.

Имуномодулация при възрастни, деца и юноши (2-18 години) при:

- Първична имунна тромбоцитопения (ИТР) при пациенти с висок риск от кървене или предоперативно за корекция на броя на тромбоцитите
- Синдром на Guillain Barré
- Болест на Kawasaki (съпътстващо с ацетилсалицилова киселина, вж. 4.2)
- Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП)
- Мултифокална моторна невропатия (ММН)

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапия с i.v. Ig трябва да се започва и провежда под ръководството на лекар с опит в лечението на нарушения на имунната система.

##### Дозировка

Дозата и схемата на прилагане зависят от показанието.

Може да се наложи индивидуализиране на дозата при всеки пациент в зависимост от клиничния отговор. При пациенти с тегло под или над нормата може да се наложи коригиране на дозата въз основа на телесното тегло.

Като указание се дават следните схеми на прилагане.

##### *Заместваща терапия при синдроми на първичен имунен дефицит*

Схемата на прилагане трябва да постигне най-ниско ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от поне 6 g/l или в рамките на нормалния референтен диапазон за възрастта на популацията. За постигане на равновесие (нива на IgG в стационарно състояние) са необходими от 3 до 6 месеца след началото на лечението. Препоръчителната начална доза е 0,4 - 0,8 g/kg, приложена еднократно, последвана от поне 0,2 g/kg, прилагана на всеки 3 до 4 седмици.

Необходимата доза за постигане на най-ниско ниво на IgG от 6 g/l е от порядъка на 0,2 - 0,8 g/kg/месец. Интервалът между дозите, когато е достигнато стационарно състояние, варира от 3 до 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекциите. За намаляване на честотата на бактериалните инфекции може да е необходимо повишаване на дозата с цел повишаване на най-ниските нива.

*Заместваща терапия при вторични имунни дефицити (както са дефинирани в точка 4.1)*

Препоръчителната доза е 0,2 – 0,4 g/kg на всеки 3 до 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекциите. Дозата трябва да се коригира според случая, за да се постигне оптимална защита срещу инфекции. При пациенти с персистираща инфекция може да е необходимо повишение. Когато пациентът продължава да няма инфекция, може да се обмисли понижение на дозата.

*Профилактика на морбили преди/след експозиция*

Профилактика след експозиция

Ако податлив пациент е бил в контакт с морбили, доза от 0,4 g/kg, приложена при първа възможност и в рамките на 6 дни от експозицията, трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 2 седмици. Серумните нива трябва да се проверят след 2 седмици и да се документират. Може да е необходима допълнителна доза от 0,4 g/kg, евентуално повторена веднъж след 2 седмици, за да се поддържа серумното ниво > 240 mIU/ml.

Ако пациент с ПИД/ВИД е бил в контакт с морбили и редовно получава инфузии с i.v. Ig, трябва да се обмисли приложение на допълнителна доза i.v. Ig при първа възможност и в рамките на 6 дни от експозицията. Доза от 0,4 g/kg трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 2 седмици.

Профилактика преди експозиция

Ако пациент с ПИД/ВИД е в риск от бъдещ контакт с морбили и получава поддържаща доза i.v. Ig по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 – 4 седмици, тази доза трябва да се повиши еднократно на 0,53 g/kg. Това трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 22 дни след инфузията.

***Имуномодулация при:***

*Първична имунна тромбоцитопения*

Прилагат се две алтернативни схеми за лечение:

- 0,8 – 1 g/kg приложени в ден 1; тази доза може да бъде повторена един път в рамките на 3 дни.
- 0,4 g/kg прилагани веднъж дневно за 2 до 5 дни. При влошаване на състоянието, лечението може да се повтори.

*Синдром на Guillain Barré*

0,4 g/kg/ден за 5 дни (евентуално повторение на дозата при рецидив).

*Болест на Kawasaki*

Трябва да се приложат 2,0 g/kg като единична доза. Пациентите трябва да получават съпътстваща терапия с ацетилсалицилова киселина.

*Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)*

Начална доза: 2 g/kg, разделени за 2 – 5 последователни дни.

Поддържащи дози: 1 g/kg за 1 – 2 последователни дни на всеки 3 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл. Ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да е по решение на лекаря въз основа на отговора на пациента и отговора към поддържащата терапия. Може да се наложи да се адаптират дозите и интервалите в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването.

#### *Мултифокална моторна невропатия (ММН)*

Начална доза: 2 g/kg, разделени за 2 – 5 последователни дни.

Поддържаща доза: 1 g/kg на всеки 2 до 4 седмици или 2 g/kg на всеки 4 до 8 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл. Ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да е по решение на лекаря въз основа на отговора на пациента и отговора към поддържащата терапия. Може да се наложи да се адаптират дозите и интервалите в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването. Препоръките за дозата са обобщени в следващата таблица:

| Показание                                                  | Доза                                                                      | Честота на инфузиите                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Заместваща терапия:</b>                                 |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Синдроми на първичен имунен дефицит                        | Начална доза:<br>0,4 – 0,8 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>0,2 – 0,8 g/kg | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| Вторични имунни дефицити (както са дефинирани в точка 4.1) | 0,2 – 0,4 g/kg                                                            | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| <b>Профилактика преди/след експозиция на морбили:</b>      |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Профилактика след експозиция при податливи пациенти        | 0,4 g/kg                                                                  | При първа възможност и в рамките на 6 дни, евентуално да се повтори веднъж след 2 седмици, за да се запази серумното ниво на антитела срещу морбили > 240 mIU/ml |
| Профилактика след експозиция при пациенти с ПИД/ВИД        | 0,4 g/kg                                                                  | В допълнение към поддържаща терапия, приложени като една допълнителна доза в рамките на 6 дни след експозицията                                                  |
| Профилактика преди експозиция при пациенти с ПИД/ВИД       | 0,53 g/kg                                                                 | Ако даден пациент получава поддържаща доза по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 - 4 седмици, тази доза трябва да бъде повишена еднократно до най-малко 0,53 g/kg     |
| <b>Имуномодуляция:</b>                                     |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Първична имунна тромбоцитопения                            | 0,8 – 1 g/kg<br>или<br>0,4 g/kg/ден                                       | в първия ден, възможно еднократно повторение до 3 дни<br><br>за 2 – 5 дни                                                                                        |
| Синдром на Guillain Barré                                  | 0,4 g/kg/ден                                                              | за 5 дни                                                                                                                                                         |
| Болест на Kawasaki                                         | 2 g/kg                                                                    | еднократно в комбинация с ацетилсалицилова киселина                                                                                                              |

| Показание                                                           | Доза                                                                               | Честота на инфузиите                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП) | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg                          | разделена на дози за 2 – 5 дни<br><br>на всеки 3 седмици разделена на дози за 1 – 2 дни                                                   |
| Мултифокална моторна невропатия (ММН)                               | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg<br><br>или<br><br>2 g/kg | разделена на дози за 2 - 5 последователни дни<br><br>на всеки 2 - 4 седмици<br><br>на всеки 4 – 8 седмици, разделена на дози за 2 - 5 дни |

#### *Педиатрична популация*

Flebogamma DIF 50 mg/ml е противопоказан при деца на възраст от 0 до 2 години (вж. точка 4.3).

Дозировката при деца и юноши (2-18 години) не се различава от тази при възрастни, тъй като при всяко от показанията е дадена според телесното тегло и трябва да бъде коригирана съобразно клиничния резултат при посочените по-горе състояния.

#### *Чернодробно увреждане*

Няма налични данни, налагащи корекция на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Без корекция на дозата, освен ако не е клинично оправдано, вижте точка 4.4.

#### *Старческа възраст*

Без корекция на дозата, освен ако не е клинично оправдано, вижте точка 4.4.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Flebogamma DIF 50 mg/ml трябва да се прилага като интравенозна инфузия при начална скорост 0,01 - 0,02 ml/kg/min през първите тридесет минути. Вижте точка 4.4. В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на прилагане, или да се прекрати инфузията. Ако се понася добре, скоростта на прилагане може постепенно да се увеличава до максимум от 0,1 ml/kg/min.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество (човешки имуноглобулини) или към някое от помощните вещества (вж. точки 4.4 и 6.1).

Наследствена непоносимост към фруктоза (вж. точка 4.4).

При бебета и малки деца (на възраст 0-2 години) е възможно наследствената непоносимост към фруктоза (hereditary fructose intolerance, HFI) все още да не е диагностицирана и може да бъде

фатална. Поради тази причина бебетата и малките деца не трябва да получават този лекарствен продукт.

Пациенти със селективен IgA дефицит, с антитела към IgA, тъй като прилагането на продукт, съдържащ IgA, може да доведе до анафилаксия.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Сорбитол**

**Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.**

**Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.**

**Трябва да се снее подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.**

##### **Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### ***Предпазни мерки при употреба***

Потенциалните усложнения често могат да бъдат избегнати, като се гарантира, че пациентите:

- не са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин, като в началото продуктът се прилага бавно (с начална скорост от 0,01-0,02 ml/kg/min)
- се проследяват внимателно за всеки симптом през периода на инфузия. Особено пациенти, които не са получавали човешки нормален имуноглобулин, пациенти, преминали от алтернативен i.v.Ig продукт или когато има продължителен интервал от предходна инфузия, трябва да се проследяват по време на първата инфузия и в продължение на един час след първата инфузия в контролирана медицинска среда, за да бъдат открити потенциални нежелани признаци и да се гарантира, че може да се приложи незабавно спешно лечение, ако възникнат проблеми. Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани поне 20 минути след приложението.

При всички пациенти приложението на i.v.Ig налага:

- адекватно хидратиране преди началото на инфузията на i.v.Ig
- следене на обема на урината
- следене на нивата на серумния креатинин
- избягване на едновременно приложение на бримкови диуретици (вж. точка 4.5)

В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на инфузията, или да се прекрати инфузията.

Нужното лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланата реакция.

##### **Реакция, свързана с инфузията**

Определени нежелани реакции (напр. главоболие, зачервяване, студени тръпки, мialгия, хриптене, тахикардия, болка в кръста, гадене и хипотония) може да са свързани със скоростта на инфузията. Препоръчителната скорост на инфузията, дадена в точка 4.2, трябва да се спазва внимателно. Пациентите трябва да се проследяват стриктно и наблюдават внимателно за евентуални симптоми през цялото време на инфузията.

Нежелани реакции могат да възникнат по-често

- при пациенти, на които се прилага човешки нормален имуноглобулин за първи път, или, в редки случаи, когато се премине на друг продукт човешки нормален имуноглобулин, или когато има дълъг интервал от предишната инфузия
- при пациенти с активна инфекция или подлежащо хронично възпаление

### Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност са редки.

Анафилаксия може да се развие при пациенти:

- с неоткриваем IgA, които имат анти-IgA антитела
- които имат предходно лечение с човешки нормален имуноглобулин

В случай на шок трябва да се приложи стандартно медицинско лечение за шок.

### Тромбоемболизъм

Съществуват клинични данни за свързани с приложението на i.v.Ig тромбоемболични събития като инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инциденти (включително мозъчен инсулт), белодробен емболизъм и тромбози на дълбоки вени, за които се предполага, че са свързани с относителното повишаване вискозитета на кръвта, поради високия приток на имуноглобулини при рискови пациенти. Необходимо е повишено внимание при назначаване и вливане на i.v.Ig при пациенти със затлъстяване и при пациенти със съществуващи рискови фактори за тромботични събития (като напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдово заболяване или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромботични нарушения, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, пациенти с тежка хиповолемия и пациенти със заболявания, които повишават вискозитета на кръвта).

При пациенти с риск от тромбоемболични нежелани реакции i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат при минимална скорост на инфузията и в минималната приложима доза.

### Остра бъбречна недостатъчност

Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти, получили лечение с i.v.Ig. В повечето случаи са идентифицирани рискови фактори като съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, свръхтегло, съпътстващи нефротоксични лекарствени продукти и възраст над 65 години.

Преди инфузията на i.v.Ig трябва да се направи оценка на параметрите на бъбречната функция, особено при пациенти, за които се смята, че имат потенциално повишен риск да развият остра бъбречна недостатъчност, и отново на подходящи интервали. При пациенти в риск от остра бъбречна недостатъчност i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат с минимална скорост на инфузията и в подходяща доза. В случай на бъбречно увреждане трябва да се обмисли спиране на i.v.Ig.

Въпреки, че съобщенията за бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност се свързват с приложението на много от разрешените за употреба i.v.Ig продукти, съдържащи различни помощни вещества като захароза, глюкоза и малтоза, тези които съдържат захароза като стабилизатор са причина за по-големия дял от общия брой. При рисковите пациенти трябва да се обмисли приложението на i.v.Ig продукти, които не съдържат тези помощни вещества. Flebogamma DIF не съдържа захароза, малтоза или глюкоза.

### Синдром на асептичен менингит (aseptic meningitis syndrome, AMS)

Съобщавани са случаи на AMS във връзка с лечение с i.v.Ig. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с i.v.Ig. Изследването на цереброспиналната

течност (cerebrospinal fluid, CSF) често е положително за плеоцитоза повече от няколко хиляди клетки на  $\text{mm}^3$ , предимно от гранулоцитния ред, и повишено протеиново ниво до няколко стотин  $\text{mg/dl}$ . AMS може да се появи по-често при лечение с високи дози i.v.Ig (2 g/kg).

На пациентите, показващи подобни признаци и симптоми, трябва да се направи цялостен неврологичен преглед, включително изследване на ЦСТ, за да се изключат други причини за менингит.

Спирането на лечението с i.v.Ig довежда до ремисия на AMS в рамките на няколко дни без последствия.

#### Хемолитична анемия

I.v.Ig продуктите може да съдържат кръвнотрупови антители, които може да действат като хемолизини и да предизвикат *in vivo* покриване на червените кръвни клетки (red blood cells, RBC) с имуноглобулин, водещо до положителна директна антиглобулинова реакция (тест на Coombs) и рядко до хемолиза. Хемолитична анемия може да се развие след лечение с i.v.Ig поради ускорено разграждане на RBC. Пациентите, получили i.v.Ig, трябва да се проследяват за клинични признаци и симптоми на хемолиза (вж. точка 4.8).

#### Неутропения/левкопения

Преходно понижение на броя на неутрофилите и/или епизоди на неутропения, понякога тежки, се съобщават след лечение с i.v.Ig. То обикновено настъпва в рамките на часове или дни след приложението на i.v.Ig и отшумява спонтанно в рамките на 7 до 14 дни.

#### Свързано с трансфузия остро увреждане на белия дроб (Transfusion related acute lung injury, TRALI)

При пациентите, на които се прилага i.v.Ig, има някои съобщения за остър некардиогенен белодробен оток [Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI]. TRALI се характеризира с тежка хипоксия, диспнея, тахипнея, цианоза, висока температура и хипотония. Симптомите на TRALI обикновено се развиват по време на трансфузия или в рамките на 6 часа след нея, често в рамките на 1 – 2 часа. Ето защо реципиентите на i.v.Ig трябва да бъдат наблюдавани и инфузията на i.v.Ig трябва да бъде прекратена незабавно в случай на белодробни нежелани реакции. TRALI е потенциално животозастрашаващо състояние, изискващо незабавно лечение в отделение за интензивни грижи.

#### Взаимодействие със серологични тестове

След приложение на имуноглобулин преходното повишаване на различни пасивно пренесени антители в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащи фалшиво положителни резултати при серологични тестове.

Пасивен пренос на антители срещу еритроцитни антигени като A, B, D, може да повлияе на резултатите от някои серологични тестове за антители срещу червените кръвни клетки, например директен антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).

#### Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на приложение на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните единици дарена кръв и сборната плазма за специфични маркери за инфекция и включването на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни агенти не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за непознати или новопоявяващи се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка като вируса на човешкия имунодефицит (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV) и спрямо вирусите на хепатит А и парвовирус В19, които са без обвивка.

Съществува убедителен клиничен опит относно липсата на предаване на хепатит А и парвовирус В19 с имуноглобулините и също така се приема, че съдържанието на антитела допринася съществено за безопасността по отношение на вируси.

Строго се препоръчва всеки път, когато Flebogamma DIF се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да се записват с цел поддържане на връзка между пациента и партидата на продукта.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 7,35 mg натрий на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,37% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

#### Педиатрична популация

Препоръчва се да се извършва наблюдение на жизнените показатели на пациента, когато Flebogamma DIF се прилага на педиатрични пациенти.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да намали за период от поне 6 седмици до 3 месеца ефикасността на живи атенюирани вирусни ваксини като морбили, рубеола, заушка и варицела. След прилагането на този лекарствен продукт трябва да мине интервал от 3 месеца преди ваксиниране с живи атенюирани вирусни ваксини. В случая с морбили това взаимодействие може да продължи до 1 година. Следователно, при пациентите, получаващи ваксина за морбили, трябва да се провери състоянието на антителата.

#### Бримкови диуретици

Избягване на съпътстваща употреба на бримкови диуретици

#### Педиатрична популация

Очаква се, че при педиатричната популация може да се наблюдават същите взаимодействия, като тези, споменати при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт за приложение при бременни жени не е установена при контролирани клинични проучвания и следователно трябва да се прилага с повишено внимание при бременни жени. Установено е, че i.v.Ig преминават през плацентата, особено през третия триместър.

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не се очакват вредни въздействия върху хода на бременността или върху фетуса и новороденото.

## Кърмене

Безопасността на този лекарствен продукт за приложение при майки кърмачки не е установена при контролирани клинични изпитвания и следователно трябва да се прилага с повишено внимание при майки кърмачки. Имуноглобулините се екскретират в кърмата. Не се очакват негативни ефекти при кърмени новородени/кърмачета.

## Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не трябва да се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена от някои нежелани реакции, като замаяване, свързани с употребата на Flebogamma DIF. Пациенти, получили нежелани реакции по време на лечение с Flebogamma DIF, трябва да изчакат те да отзвучат преди да шофират или работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила за безопасност

Нежеланите реакции, причинени от човешки нормални имуноглобулини, (с намаляваща честота) включват (вж. също точка 4.4):

- втрисане, главоболие, замаяност, висока температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста.
- обратими хемолитични реакции; особено при пациентите с кръвни групи А, В и АВ и (рядко) хемолитична анемия, изискваща трансфузия
- (рядко) внезапно спадане на кръвното налягане и, в отделни случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал свръхчувствителност при предишно приложение
- (рядко) преходни кожни реакции (включително кожен лупус еритематозус - с неизвестна честота)
- (много рядко) тромбоемболични реакции, като например миокарден инфаркт, инсулт, белодробна емболия, дълбоки венозни тромбози
- случаи на обратим асептичен менингит
- случаи на повишено ниво на серумен креатинин и/или поява на остра бъбречна недостатъчност
- случаи на свързано с трансфузията остро увреждане на белия дроб (TRALI)

За информация относно безопасността по отношение на трансмисивни агенти вижте точка 4.4.

#### Таблично резюме на нежеланите лекарствени реакции

В долната таблица нежеланите реакции са представени по системо-органи класове по MedDRA (системо-органен клас и предпочитан термин).

Честотата е определена по следната конвенция:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ )
- редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ )
- много редки ( $< 1/10\,000$ )
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Източници от базата данни за безопасност от клинични изпитвания и проучвания за безопасност след разрешаване за употреба при общо 128 пациенти с експозиция на Flebogamma DIF 50 mg/ml (с общо 1318 инфузии)**

| Системо-органен клас по MedDRA (COK)                            | Нежелана реакция               | Честота на пациент | Честота на инфузия |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| Инфекции и инфестации                                           | Назофарингит                   | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на имунната система                                   | Свръхчувствителност            | Нечести            | Редки              |
| Психични нарушения                                              | Отклонения в поведението       | Нечести            | Редки              |
| Нарушения на нервната система                                   | Мигрена                        | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Главоболие                     | Много чести        | Чести              |
|                                                                 | Замаяност                      | Чести              | Нечести            |
| Сърдечни нарушения                                              | Тахикардия                     | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Сърдечносъдово нарушение       | Нечести            | Редки              |
| Съдови нарушения                                                | Хипертония                     | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Диастолна хипертония           | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Систолна хипертония            | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Хипотония                      | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Диастолна хипотония            | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Вариране на кръвното налягане  | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Зачервяване                    | Нечести            | Редки              |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Бронхит                        | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Диспнея                        | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Астма                          | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Епистаксис                     | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Продуктивна кашлица            | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Кашлица                        | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Хрипове                        | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Ларингеална болка              | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Назален дискомфорт             | Нечести            | Редки              |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Диария                         | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Повръщане                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Болка в горната част на корема | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Коремна болка                  | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Гадене                         | Чести              | Нечести            |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Сърбящ обрив                   | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Контактен дерматит             | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Уртикария                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Пруритус                       | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Обрив                          | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Хиперхидроза                   | Нечести            | Редки              |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Миалгия                        | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Болка в гърба                  | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Болка във врата                | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Болка в крайник                | Нечести            | Редки              |
|                                                                 | Мускулни спазми                | Нечести            | Редки              |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       | Задържане на урина             | Нечести            | Редки              |

| Системо-органен клас по MedDRA (COK)                                      | Нежелана реакция                      | Честота на пациент | Честота на инфузия |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                          | Пирексия                              | Много чести        | Чести              |
|                                                                           | Болка в гърдите                       | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Периферен оток                        | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Студени тръпки                        | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Втрисане                              | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Болка                                 | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Астения                               | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Реакция на мястото на инжектиране     | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Еритем на мястото на инфузията        | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Екстравазация на мястото на инфузията | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Пруритус на мястото на инжектиране    | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Възпаление на мястото на инфузията    | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Подуване на мястото на инжектиране    | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Оток на мястото на инжектиране        | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Болка на мястото на инфузията         | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Болка на мястото на инжектиране       | Нечести            | Редки              |
| Изследвания                                                               | Повишено кръвно налягане              | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Повишено систолно кръвно налягане     | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Понижено систолно кръвно налягане     | Нечести            | Нечести            |
|                                                                           | Повишена телесна температура          | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Повишена аланин аминотрансфераза      | Нечести            | Редки              |
|                                                                           | Положителен тест на Coombs            | Чести              | Нечести            |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Реакция, свързана с инфузията         | Нечести            | Нечести            |

#### Описание на избрани нежелани реакции

Най-честите постмаркетингови съобщения за НЛР след разрешаването и на двете концентрации на продукта са болка в гърдите, зачервяване, повишено и понижено кръвно налягане, неразположение, диспнея, гадене, повръщане, пирексия, болка в гърба, главоболие и студени тръпки.

#### Педиатрична популация

Направена е оценка на резултатите по отношение на безопасността при 29 педиатрични пациенти ( $\leq 17$  години), включени в PID проучванията. Наблюденията показват, че процентът на главоболие, пирексия, тахикардия и хипотония при децата е по-висок отколкото при възрастните. Оценка на жизнените признаци в клиничните изпитвания при педиатричната популация не показва никакъв модел на клинично значими промени.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до претоварване с течности и хипервискозитет, особено при рискови пациенти, включващи кърмачета, пациенти в старческа възраст или пациенти със сърдечно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Няма информация за предозиране с Flebogamma DIF при деца. Все пак, както при възрастни, предозирането може да доведе до претоварване с течности и хипервискозитет, както при другите интравенозни имуноглобулини.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за интраваскуларно приложение, АТС код: J06BA02.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа основно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър от антитела срещу инфекциозни агенти.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антителата, налични в нормалната популация. Обикновено е изготвен от сборна плазма от не по-малко от 1 000 донори. Притежава разпределение на подкласовете на имуноглобулин G, строго пропорционално на това в нативната човешка плазма.

Адекватни дози от този лекарствен продукт могат да възстановят патологично ниските нива на имуноглобулин G до нормални граници.

Механизмът на действие при показания, различни от заместваща терапия, не е напълно изяснен, но включва имуномодулиращо действие. В клинични изпитвания при пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения (ИТР) се достига до значимо увеличение на медианата на нивото на тромбоцитите ( $64\,000/\mu\text{l}$ ), въпреки че не се достигат нормални нива.

Проведени са три клинични изпитвания с Flebogamma DIF, две за заместваща терапия при пациенти с първична имунна недостатъчност (едно при възрастни и деца над 10 години и едно при деца на възраст между 2 и 16 години) и друго за имуномодулация при възрастни пациенти с имунна тромбоцитопенична пурпура.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След интравенозно приложение човешкият нормален имуноглобулин има пълна и незабавна бионаличност в кръвообращението на реципиента.

#### Разпределение

Сравнително бързо се разпределя между плазмата и екстраваскуларната течност, като приблизително след 3 – 5 дни се достига равновесие между интра- и екстраваскуларния компартимент.

#### Елиминиране

Flebogamma DIF 50 mg/ml има полуживот около 30 - 32 дни. Този полуживот може да варира от пациент до пациент, особено при първична имунна недостатъчност.

IgG и IgG комплексите се разграждат в клетките на ретикуло-ендотелната система.

## Педиатрична популация

В педиатричната популация не се очакват различия във фармакокинетичните свойства.

## Профилактика на морбили преди/след експозиция (вж. референтната информация)

Не са провеждани клинични проучвания при податливи пациенти относно *Профилактика на морбили преди/след експозиция*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml отговаря на минималния праг по спецификацията за активност на антителата срещу морбили 0,36 x стандарта на Центъра за биологична оценка и изследвания (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER). Определянето на дозата се базира върху фармакокинетични изчисления, които вземат предвид телесното тегло, кръвния обем и полуживота на имуноглобулините. Тези изчисления прогнозироват:

- Серумен титър след 13,5 дни = 270 mIU/ml (доза: 0,4 g/kg). Това осигурява граница на безопасност повече от два пъти защитния титър на СЗО от 120 mIU/ml
- Серумен титър след 22 дни ( $t_{1/2}$ ) = 180 mIU/ml (доза: 0,4 g/kg)
- Серумен титър след 22 дни ( $t_{1/2}$ ) = 238,5 mIU/ml (доза: 0,53 g/kg –профилактика преди експозиция)

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при единична доза са проведени върху плъхове и мишки. Липсата на смъртност при неклиничните проучвания, проведени с Flebogamma DIF в дози до 2 500 mg/kg, и липсата на какъвто и да е потвърден релевантен нежелан признак, засягащ дихателната, кръвоносната и централната нервна система на третираните животни, подкрепят безопасността на Flebogamma DIF.

Изследването за токсичност при многократно приложение и проучванията за ембриофетална токсичност са неосъществими поради индукция на и интерференция с антитела. Не е проучвано действието на продукта върху имунната система при новородени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

D-сорбитол  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, нито с други i.v.Ig продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да не се замразява.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони (стъкло тип II) с 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml или 400 ml разтвор, със запушалка (хлоробутилова гума).

Вид опаковка: 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди употреба продуктът трябва да достигне стайна температура (не повече от 30°C).

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесциращ, безцветен или бледожълт. Не трябва да се използват разтвори, които са мътни или имат утайка.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/404/001-005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 август 2007 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Flebogamma DIF 100 mg/ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (i.v.Ig)

Един ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин 100 mg  
(съдържание на IgG не по-малко от 97%)

1 флакон от 50 ml съдържа: 5 g човешки нормален имуноглобулин

1 флакон от 100 ml съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин

1 флакон от 200 ml съдържа: 20 g човешки нормален имуноглобулин

Разпределение на подкласовете IgG (приблизителни стойности):

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

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

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

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

Минималното ниво на IgG срещу морбили е 9 IU/ml.

Максималното съдържание на IgA е 100 микрограма/ml.

Произведен от плазма на човешки донори.

Помощно вещество с известно действие:

Един ml съдържа 50 mg D-сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Разтворът е бистър или леко опалесциращ, безцветен или бледожълт.

Flebogamma DIF е изотоничен разтвор с осмолалитет от 240 до 370 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Заместваща терапия при възрастни, деца и юноши (2-18 години) при:

- Синдроми на първичен имунен дефицит (ПИД) с нарушена продукция на антитела.
- Вторични имунни дефицити (ВИД) при пациенти, страдащи от тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антимикробно лечение или **доказана недостатъчност на конкретно антитяло** (proven specific antibody failure, **PSAF**)\*, или серумни нива на IgG <4 g/l

\* PSAF= невъзможност за постигане на най-малко 2-кратно увеличение на титъра на IgG антителата към пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини, съдържащи полипептидни антигени

Профилактика на морбили преди/след експозиция при податливи възрастни, деца и юноши (2-18 години), при които активната имунизация е противопоказана или не се препоръчва.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за употреба на интравенозни човешки имуноглобулин профилактика на морбили преди/след експозиция и активна имунизация.

Имуномодулация при възрастни, деца и юноши (2-18 години) при:

- Първична имунна тромбоцитопения (ИТР) при пациенти с висок риск от кървене или предоперативно за корекция на броя на тромбоцитите
- Синдром на Guillain Barré
- Болест на Kawasaki (съпътстващо с ацетилсалицилова киселина, вж. точка 4.2)
- Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП)
- Мултифокална моторна невропатия (ММН)

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Терапия с i.v. Ig трябва да се започва и провежда под ръководството на лекар с опит в лечението на нарушения на имунната система.

##### Дозировка

Дозата и схемата на прилагане зависят от показанието.

Може да се наложи индивидуализиране на дозата при всеки пациент в зависимост от клиничния отговор. При пациенти с тегло под или над нормата може да се наложи коригиране на дозата въз основа на телесното тегло. Като указание се дават следните схеми на прилагане.

##### *Заместваща терапия при синдроми на първичен имунен дефицит*

Схемата на прилагане трябва да постигне най-ниско ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от поне 6 g/l или в рамките на нормалния референтен диапазон за възрастта на популацията. За постигане на равновесие (нива на IgG в стационарно състояние) са необходими 3 до 6 месеца след началото на лечението. Препоръчителната начална доза е 0,4 - 0,8 g/kg, приложена еднократно, последвана от поне 0,2 g/kg, прилагана на всеки 3 до 4 седмици.

Необходимата доза за постигане на най-ниско ниво на IgG от 6 g/l е от порядъка на 0,2 - 0,8 g/kg/месец. Интервалът между дозите, когато е достигнато стационарно състояние, варира от 3 до 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекциите. За намаляване на честотата на бактериалните инфекции може да е необходимо повишаване на дозата с цел повишаване на най-ниските нива.

##### *Заместваща терапия при вторични имунни дефицити (както са дефинирани в точка 4.1)*

Препоръчителната доза е 0,2 – 0,4 g/kg на всеки 3 – 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват съвместно с честотата на инфекциите. Дозата трябва да се коригира според случая, за да се постигне оптимална защита срещу инфекции. При пациенти с персистираща инфекция може да е необходимо повишение. Когато пациентът продължава да няма инфекция, може да се обмисли понижение на дозата.

#### *Профилактика на морбили преди/след експозиция*

##### Профилактика след експозиция

Ако податлив пациент е бил в контакт с морбили, доза от 0,4 g/kg, приложена при първа възможност и в рамките на 6 дни от експозицията, трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 2 седмици. Серумните нива трябва да се проверят след 2 седмици и да се документират. Може да е необходима допълнителна доза от 0,4 g/kg, евентуално повторена веднъж след 2 седмици, за да се поддържа серумното ниво > 240 mIU/ml.

Ако пациент с ПИД/ВИД е бил в контакт с морбили и редовно получава инфузии с i.v. Ig, трябва да се обмисли приложение на допълнителна доза i.v. Ig при първа възможност и в рамките на 6 дни от експозицията. Доза от 0,4 g/kg трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 2 седмици.

##### Профилактика преди експозиция

Ако пациент с ПИД/ВИД е в риск от бъдещ контакт с морбили и получава поддържаща доза i.v. Ig по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 – 4 седмици, тази доза трябва да се повиши двукратно на 0,53 g/kg. Това трябва да осигури серумно ниво > 240 mIU/ml антитела срещу морбили за най-малко 22 дни след инфузията.

#### **Имуномодулация при:**

##### *Първична имунна тромбоцитопения*

Прилагат се две алтернативни схеми за лечение:

- 0,8 – 1 g/kg приложени в ден 1; тази доза може да бъде повторена един път в рамките на три дни.
- 0,4 g/kg прилагани веднъж дневно за 2 до 5 дни. При влошаване на състоянието, лечението може да се повтори.

##### *Синдром на Guillain Barré*

0,4 g/kg/ден за 5 дни (евентуално повторение на дозата при рецидив).

##### *Болест на Kawasaki*

Трябва да се приложат 2,0 g/kg като единична доза. Пациентите трябва да получават съпътстваща терапия с ацетилсалицилова киселина.

##### *Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)*

Начална доза: 2 g/kg, разделени за 2 – 5 последователни дни.

Поддържащи дози: 1 g/kg за 1 – 2 последователни дни на всеки 3 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл. Ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да е по решение на лекаря въз основа на отговора на пациента и отговора към поддържащата терапия. Може да се наложи да се адаптират дозите и интервалите в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването.

### Мултифокална моторна невропатия (ММН)

Начална доза: 2 g/kg, разделени за 2 – 5 последователни дни.

Поддържаща доза: 1 g/kg на всеки 2 до 4 седмици или 2 g/kg на всеки 4 до 8 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл. Ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да е по решение на лекаря въз основа на отговора на пациента и отговора към поддържащата терапия. Може да се наложи да се адаптират дозите и интервалите в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването. Препоръките за дозата са обобщени в следващата таблица:

| Показание                                                           | Доза                                                                      | Честота на инфузиите                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Заместваща терапия:</u>                                          |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Синдроми на първичен имунен дефицит                                 | Начална доза:<br>0,4 – 0,8 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>0,2 – 0,8 g/kg | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| Вторични имунни дефицити (както са дефинирани в точка 4.1)          | 0,2 – 0,4 g/kg                                                            | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| <u>Профилактика преди/след експозиция на морбили:</u>               |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Профилактика след експозиция при податливи пациенти                 | 0,4 g/kg                                                                  | При първа възможност и в рамките на 6 дни, евентуално да се повтори веднъж след 2 седмици, за да се запази серумното ниво на антитела срещу морбили > 240 mIU/ml |
| Профилактика след експозиция при пациенти с ПИД/ВИД                 | 0,4 g/kg                                                                  | В допълнение към поддържаща терапия, приложени като една допълнителна доза в рамките на 6 дни след експозицията                                                  |
| Профилактика преди експозиция при пациенти с ПИД/ВИД                | 0,53 g/kg                                                                 | Ако даден пациент получава поддържаща доза по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 - 4 седмици, тази доза трябва да бъде повишена еднократно до най-малко 0,53 g/kg     |
| <u>Имуномодулация:</u>                                              |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Първична имунна тромбоцитопения                                     | 0,8 – 1 g/kg<br>или<br>0,4 g/kg/ден                                       | в първия ден, възможно еднократно повторение до 3 дни<br><br>за 2 – 5 дни                                                                                        |
| Синдром на Guillain Barré                                           | 0,4 g/kg/ден                                                              | за 5 дни                                                                                                                                                         |
| Болест на Kawasaki                                                  | 2 g/kg                                                                    | еднократно в комбинация с ацетилсалицилова киселина                                                                                                              |
| Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП) | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg                 | разделена на дози за 2 – 5 дни<br><br>на всеки 3 седмици разделена на дози за 1 – 2 дни                                                                          |

| Показание                             | Доза                                                                               | Честота на инфузиите                                                                                                                                |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мултифокална моторна невропатия (ММН) | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg<br><br>или<br><br>2 g/kg | разделена на дози за<br>2 - 5 последователни дни<br><br>на всеки 2 - 4 седмици<br><br><br>на всеки 4 – 8 седмици, разделена<br>на дози за 2 - 5 дни |

#### *Педиатрична популация*

Flebogamma DIF 100 mg/ml е противопоказан при деца на възраст от 0 до 2 години (вж. точка 4.3).

Дозировката при деца и юноши (2-18 години) не се различава от тази при възрастни, тъй като при всяко от показанията е дадена според телесното тегло и трябва да бъде коригирана съобразно клиничния резултат при посочените по-горе състояния.

#### *Чернодробно увреждане*

Няма налични данни, налагащи корекция на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Без корекция на дозата, освен ако не е клинично оправдано, вижте точка 4.4.

#### *Старческа възраст*

Без корекция на дозата, освен ако не е клинично оправдано, вижте точка 4.4.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Flebogamma DIF 100 mg/ml трябва да се инфузира интравенозно при начална скорост 0,01 ml/kg/min през първите тридесет минути. Вижте точка 4.4. В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на прилагане, или да се прекрати инфузията. Ако се понася добре, се ускорява до 0,02 ml/kg/min за вторите 30 минути. Отново, ако се понася добре, се ускорява до 0,04 ml/kg/min за третите 30 минути. Ако пациентът понася добре инфузията, допълнително увеличаване с 0,02 ml/kg/min може да се направи на 30-минутни интервали до максимум от 0,08 ml/kg/min.

Съобщавано е, че честотата на нежеланите лекарствени реакции към i.v.Ig се повишава със скоростта на инфузия. Скоростта на инфузия по време на първите инфузии трябва да е бавна. Ако няма нежелани лекарствени реакции, скоростта на инфузията при следващите инфузии може бавно да се повиши до максималната скорост. При пациенти, проявяващи нежелани реакции е препоръчително да се намали скоростта при следващите инфузии до максимум 0,04 ml/kg/min или да се приложи i.v.Ig с 5% концентрация (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество (човешки имуноглобулини) или към някое от помощните вещества (вж. точки 4.4 и 6.1).

Наследствена непоносимост към фруктоза (вж. точка 4.4).

При бебета и малки деца (на възраст 0-2 години) е възможно наследствената непоносимост към фруктоза (hereditary fructose intolerance, HFI) все още да не е диагностицирана и може да бъде

фатална. Поради тази причина бебетата и малките деца не трябва да получават този лекарствен продукт.

Пациенти със селективен IgA дефицит, с антитела към IgA, тъй като прилагането на продукт, съдържащ IgA, може да доведе до анафилаксия.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Сорбитол**

**Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.**

**Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.**

**Трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.**

##### **Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### ***Предпазни мерки при употреба***

Потенциалните усложнения често могат да бъдат избегнати, като се гарантира, че пациентите:

- не са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин, като в началото продуктът се прилага бавно (с начална скорост от 0,01 ml/kg/min)
- се проследяват внимателно за всеки симптом през периода на инфузия. Особено пациенти, които не са получавали човешки нормален имуноглобулин, пациенти, преминали от алтернативен i.v.Ig продукт или когато има продължителен интервал от предходна инфузия, трябва да се проследяват по време на първата инфузия и в продължение на един час след първата инфузия в контролирана медицинска среда, за да бъдат открити потенциални нежелани признаци и да се гарантира, че може да се приложи незабавно спешно лечение, ако възникнат проблеми. Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани поне 20 минути след приложението.

При всички пациенти приложението на i.v.Ig налага:

- адекватно хидратиране преди началото на инфузията на i.v.Ig
- следене на обема на урината
- следене на нивата на серумния креатинин
- избягване на едновременно приложение на бримкови диуретици (вж. точка 4.5)

В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на прилагане, или да се прекрати инфузията. Нужното лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланата реакция.

##### **Реакция, свързана с инфузията**

Определени нежелани реакции (напр. главоболие, зачервяване, студени тръпки, мигалгия, хриптене, тахикардия, болка в кръста, гадене и хипотония) може да са свързани със скоростта на инфузията. Препоръчителната скорост на инфузията, дадена в точка 4.2 трябва да се спазва внимателно. Пациентите трябва да се проследяват стриктно и наблюдават внимателно за евентуални симптоми през цялото време на инфузията.

Нежелани реакции могат да възникнат по-често

- при пациенти, на които се прилага човешки нормален имуноглобулин за първи път, или, в редки случаи, когато се премине на друг продукт човешки нормален имуноглобулин, или когато има дълъг интервал от предишната инфузия
- при пациенти с активна инфекция или подлежащо хронично възпаление

### Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност са редки.

Анафилаксия може да се развие при пациенти:

- с неоткриваем IgA, които имат анти-IgA антитела
- които имат предходно лечение с човешки нормален имуноглобулин

В случай на шок трябва да се приложи стандартно медицинско лечение за шок.

### Тромбоемболизъм

Съществуват клинични данни за свързани с приложението на i.v.Ig тромбоемболични събития като инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инциденти (включително мозъчен инсулт), белодробен емболизъм и тромбози на дълбоки вени, за които се предполага, че са свързани с относителното повишаване вискозитета на кръвта, поради високия приток на имуноглобулини при рискови пациенти. Необходимо е повишено внимание при назначаване и вливане на i.v.Ig при пациенти със затлъстяване и при пациенти със съществуващи рискови фактори за тромботични събития (като напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдово заболяване или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромботични нарушения, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, пациенти с тежка хиповолемия и пациенти със заболявания, които повишават вискозитета на кръвта).

При пациенти с риск от тромбоемболични нежелани реакции i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат при минимална скорост на инфузията и в минималната приложима доза.

### Остра бъбречна недостатъчност

Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти, получили лечение с i.v.Ig. В повечето случаи са идентифицирани рискови фактори като съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, свръхтегло, съпътстващи нефротоксични лекарствени продукти и възраст над 65 години.

Преди инфузията на i.v.Ig трябва да се направи оценка на параметрите на бъбречната функция, особено при пациенти, за които се смята, че имат потенциално повишен риск да развият остра бъбречна недостатъчност, и отново на подходящи интервали. При пациенти в риск от остра бъбречна недостатъчност i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат с минимална скорост на инфузията и в подходяща доза. В случай на бъбречно увреждане трябва да се обмисли спиране на i.v.Ig.

Въпреки, че съобщенията за бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност се свързват с приложението на много от разрешените за употреба i.v.Ig продукти, съдържащи различни помощни вещества като захароза, глюкоза и малтоза, тези които съдържат захароза като стабилизатор са причина за по-големия дял от общия брой. При рисковите пациенти трябва да се обмисли приложението на i.v.Ig продукти, които не съдържат тези помощни вещества. Flebogamma DIF не съдържа захароза, малтоза или глюкоза.

### Синдром на асептичен менингит (aseptic meningitis syndrome, AMS)

Съобщавани са случаи на AMS във връзка с лечение с i.v.Ig. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с i.v.Ig. Изследването на цереброспиналната

течност (cerebrospinal fluid, CSF) често е положително за плеоцитоза повече от няколко хиляди клетки на mm<sup>3</sup>, предимно от гранулоцитния ред, и повишено протеиново ниво до няколко стотин mg/dl. AMS може да се появи по-често при лечение с високи дози i.v.Ig (2 g/kg).

На пациентите, показващи подобни признаци и симптоми, трябва да се направи цялостен неврологичен преглед, включително изследване на ЦСТ, за да се изключат други причини за менингит.

Спирането на лечението с i.v.Ig довежда до ремисия на AMS в рамките на няколко дни без последствия.

#### Хемолитична анемия

I.v.Ig продуктите може да съдържат кръвнотрупови антители, които може да действат като хемолизини и да предизвикат *in vivo* покриване на червените кръвни клетки (red blood cells, RBC) с имуноглобулин, водещо до положителна директна антиглобулинова реакция (тест на Coombs) и рядко до хемолиза. Хемолитична анемия може да се развие след лечение с i.v.Ig поради ускорено разграждане на RBC. Пациентите, получили i.v.Ig, трябва да се проследяват за клинични признаци и симптоми на хемолиза (вж. точка 4.8).

#### Неутропения/левкопения

Преходно понижение на броя на неутрофилите и/или епизоди на неутропения, понякога тежки, се съобщават след лечение с i.v.Ig. То обикновено настъпва в рамките на часове или дни след приложението на i.v.Ig и отшумява спонтанно в рамките на 7 до 14 дни.

#### Свързано с трансфузия остро увреждане на белия дроб (Transfusion related acute lung injury, TRALI)

При пациентите, на които се прилага i.v.Ig, има някои съобщения за остър некардиогенен белодробен оток [Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI]. TRALI се характеризира с тежка хипоксия, диспнея, тахипнея, цианоза, висока температура и хипотония. Симптомите на TRALI обикновено се развиват по време на трансфузия или в рамките на 6 часа след нея, често в рамките на 1 – 2 часа. Ето защо реципиентите на i.v.Ig трябва да бъдат наблюдавани и инфузията на i.v.Ig трябва да бъде прекратена незабавно в случай на белодробни нежелани реакции. TRALI е потенциално животозастрашаващо състояние, изискващо незабавно лечение в отделение за интензивни грижи.

#### Взаимодействие със серологични тестове

След приложение на имуноглобулин преходното повишаване на различни пасивно пренесени антители в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащи фалшиво положителни резултати при серологични тестове.

Пасивен пренос на антители срещу еритроцитни антигени като A, B, D, може да повлияе на резултатите от някои серологични тестове за антители срещу червените кръвни клетки, например директен антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).

#### Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на приложение на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните единици дарена кръв и сборната плазма за специфични маркери за инфекция и включването на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни агенти не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за непознати или новопоявяващи се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка като вируса на човешкия имунодефицит (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV) и спрямо вирусите на хепатит А и парвовирус В19, които са без обвивка.

Съществува убедителен клиничен опит относно липсата на предаване на хепатит А и парвовирус В19 с имуноглобулините и също така се приема, че съдържанието на антитела допринася съществено за безопасността по отношение на вируси.

Строго се препоръчва всеки път, когато Flebogamma DIF се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да се записват с цел поддържане на връзка между пациента и партидата на продукта.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 7,35 mg натрий на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,37% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

#### Проучване за безопасност след разрешаване за употреба

Едно постмаркетингово проучване за безопасност показва по-висок процент инфузии, асоциирани с потенциално свързани нежелани събития за Flebogamma DIF 100 mg/ml в сравнение с Flebogamma DIF 50 mg/ml (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Препоръчва се да се извършва наблюдение на жизнените показатели на пациента, когато Flebogamma DIF се прилага на педиатрични пациенти.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да намали за период от поне 6 седмици до 3 месеца ефикасността на живи атенюирани вирусни ваксини като морбили, рубеола, заушка и варицела. След прилагането на този лекарствен продукт трябва да мине интервал от 3 месеца преди ваксиниране с живи атенюирани вирусни ваксини. В случая с морбили това взаимодействие може да продължи до 1 година. Следователно, при пациентите, получаващи ваксина за морбили, трябва да се провери състоянието на антителата.

#### Бримкови диуретици

Избягване на съпътстваща употреба на бримкови диуретици

#### Педиатрична популация

Очаква се, че при педиатричната популация може да се наблюдават същите взаимодействия, като тези, споменати при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт за приложение при бременни жени не е установена при контролирани клинични проучвания и следователно трябва да се прилага с повишено внимание при бременни жени. Установено е, че i.v.Ig преминават през плацентата, особено през третия триместър.

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не се очакват вредни въздействия върху хода на бременността или върху фетуса и новороденото.

### Кърмене

Безопасността на този лекарствен продукт за приложение при майки кърмачки не е установена при контролирани клинични изпитвания и следователно трябва да се прилага с повишено внимание при майки кърмачки. Имуноглобулините се екскретират в кърмата. Не се очакват негативни ефекти при кърмени новородени/кърмачета.

### Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не трябва да се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена от някои нежелани реакции, като замаяване, свързани с употребата на Flebogamma DIF. Пациенти, получили нежелани реакции по време на лечение с Flebogamma DIF, трябва да изчакат те да отзвучат преди да шофират или работят с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила за безопасност

Нежеланите реакции, причинени от човешки нормални имуноглобулини (с намаляваща честота), включват (вж. също точка 4.4):

- втрисане, главоболие, замаяност, висока температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста.
- обратими хемолитични реакции; особено при пациентите с кръвни групи А, В, и АВ и (рядко) хемолитична анемия, изискваща трансфузия
- (рядко) внезапно спадане на кръвното налягане и, в отделни случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал свръхчувствителност при предишно приложение
- (рядко) преходни кожни реакции (включително кожен лупус еритематозус - с неизвестна честота)
- (много рядко) тромбоемболични реакции, като например миокарден инфаркт, инсулт, белодробна емболия, дълбоки венозни тромбози
- случаи на обратим асептичен менингит
- случаи на повишено ниво на серумен креатинин и/или поява на остра бъбречна недостатъчност
- случаи на свързано с трансфузията остро увреждане на белия дроб (TRALI)

За информация относно безопасността по отношение на трансмисивни агенти вижте точка 4.4.

### Таблично резюме на нежеланите лекарствени реакции

Наблюдавано е повишаване на честотата на нежеланите реакции по време на клинични проучвания, най-вероятно свързано с повишената скорост на инфузия (вж. точка 4.2)

В долната таблица нежеланите реакции са представени по системо-органни класове по MedDRA (системо-органен клас и предпочитан термин).

Честотата е определена по следната конвенция:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

- нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ )
- редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ )
- много редки ( $< 1/10\,000$ )
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Източници от базата данни за безопасност от клинични изпитвания и проучвания за безопасност след разрешаване за употреба при общо 160 пациенти с експозиция на Flebogamma DIF 100 mg/ml (с общо 915 инфузии)**

| Системо-органен клас по MedDRA (COK)           | Нежелана реакция                             | Честота на пациент | Честота на инфузия |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Инфекции и инфестации                          | Асептичен менингит                           | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Инфекция на пикочните пътища                 | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Грип                                         | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | Бицитопения                                  | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Левкопения                                   | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на имунната система                  | Свръхчувствителност                          | Чести              | Нечести            |
| Нарушения на метаболизма и храненето           | Понижен апетит                               | Нечести            | Нечести            |
| Психични нарушения                             | Безсъние                                     | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Безпокойство                                 | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на нервната система                  | Синкоп                                       | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Радикулопатия                                | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Главоболие                                   | Много чести        | Много чести        |
|                                                | Тремор                                       | Чести              | Нечести            |
|                                                | Замаяност                                    | Чести              | Нечести            |
|                                                | макулопатия                                  | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на очите                             | замъглено зрение                             | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Конюнктивит                                  | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Фотофобия                                    | Чести              | Нечести            |
|                                                | Вертиго                                      | Чести              | Нечести            |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | Болка в ухото                                | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Цианоза                                      | Нечести            | Нечести            |
| Сърдечни нарушения                             | Тахикардия                                   | Чести              | Чести              |
|                                                | Тромбоза                                     | Нечести            | Нечести            |
| Съдови нарушения                               | Лимфоедем                                    | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Хипертония                                   | Чести              | Нечести            |
|                                                | Диастолна хипертония                         | Чести              | Нечести            |
|                                                | Систолна хипертония                          | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Хипотония                                    | Чести              | Чести              |
|                                                | Хематом                                      | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Зачервяване                                  | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Диспнея                                      | Нечести            | Нечести            |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Епистаксис                                   | Нечести            | Нечести            |
|                                                | болка в синусите                             | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Кашличен синдром на горните дихателни пътища | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Назална конгестия                            | Нечести            | Нечести            |
|                                                | Хрипове                                      | Чести              | Нечести            |
|                                                |                                              |                    |                    |

| Системо-органен клас по MedDRA (COK)                            | Нежелана реакция                     | Честота на пациент | Честота на инфузия |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Диария                               | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Хематемеза                           | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Повръщане                            | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Болка в горната част на корема       | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Коремна болка                        | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Коремна дискомфорт                   | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Раздуване на корема                  | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Гадене                               | Много чести        | Чести              |
|                                                                 | Флатуленция                          | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Сухота в устата                      | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 |                                      |                    |                    |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Екхимоза                             | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Пурпура                              | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Пруритус                             | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Обрив                                | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Еритем                               | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Палмарен еритем                      | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Акне                                 | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Хиперхидроза                         | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Алоpecia                             | Нечести            | Нечести            |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия                            | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Миалгия                              | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Болка в гърба                        | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Болка във врата                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Болка в крайник                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Мускулно-скелетен дискомфорт         | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Дискомфорт в крайник                 | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Мускулни спазми                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Стегнатост на мускулите              | Чести              | Нечести            |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Грипоподобно заболяване              | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Пирексия                             | Много чести        | Чести              |
|                                                                 | Болка в гърдите                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Дискомфорт в гърдите                 | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Периферен оток                       | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Студени тръпки                       | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Втрисане                             | Много чести        | Чести              |
|                                                                 | Неразположение                       | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Чувство за студ                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Умора                                | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Общо влошаване на физическото здраве | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Болка                                | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Нервност                             | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Реакция на мястото на инфузията      | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Еритем на мястото на инфузията       | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Болка на мястото на инфузията        | Нечести            | Нечести            |
| Изследвания                                                     | Понижен хемоглобин                   | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Повишена телесна температура         | Чести              | Чести              |
|                                                                 | Повишена сърдечна честота            | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Повишено кръвно налягане             | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Повишено систолно кръвно налягане    | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Понижена сърдечна честота            | Нечести            | Нечести            |
|                                                                 | Понижено диастолно кръвно налягане   | Чести              | Нечести            |
|                                                                 | Понижено систолно кръвно налягане    | Нечести            | Нечести            |

| Системо-органен клас по MedDRA (COK)                                      | Нежелана реакция              | Честота на пациент | Честота на инфузия |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                           | Повишен брой ретикулоцити     | Нечести            | Нечести            |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Контузия                      | Чести              | Нечести            |
|                                                                           | Реакция, свързана с инфузията | Нечести            | Нечести            |

#### Описание на избрани нежелани реакции

Най-честите постмаркетингови съобщения за НЛР след разрешаването и на двете концентрации на продукта са болка в гърдите, зачервяване, повишено и понижено кръвно налягане, неразположение, диспнея, гадене, повръщане, пирексия, болка в гърба, главоболие и студени тръпки.

#### Педиатрична популация

Направена е оценка на резултатите по отношение на безопасността при 4 педиатрични пациенти ( $\leq 17$  години), включени в PID проучването, и резултатите за 13 деца (на възраст от 3 до 16 години), включени в ITR проучването. Наблюденията показват, че процентът на главоболие, студени тръпки, пирексия, гадене, повръщане, хипотония, ускорен сърдечен пулс и болка в гърба при децата е по-висок отколкото при възрастните. Цианоза се съобщава при едно дете, но не и при възрастни. Оценката на жизнените признаци в клиничните изпитвания при педиатричната популация не показва никакъв модел на клинично значими промени.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до претоварване с течности и хипервискозитет, особено при рискови пациенти, включващи кърмачета, пациенти в старческа възраст или пациенти със сърдечно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Няма информация за предозиране с Flebogamma DIF при деца. Все пак, както при възрастни, предозирането може да доведе до претоварване с течности и хипервискозитет, както при другите интравенозни имуноглобулини.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за интраваскуларно приложение, АТС код: J06BA02.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа основно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър от антитела срещу инфекциозни агенти.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антителата, налични в нормалната популация. Обикновено е изготвен от сборна плазма от не по-малко от 1 000 донори.

Притежава разпределение на подкласовете на имуноглобулин G, строго пропорционално на това в нативната човешка плазма.

Адекватни дози от този лекарствен продукт могат да възстановят патологично ниските нива на имуноглобулин G до нормални граници.

Механизмът на действие при показания, различни от заместваща терапия, не е напълно изяснен, но включва имуномодулиращо действие.

Проведени са три клинични изпитвания с Flebogamma DIF, едно за заместваща терапия при пациенти с първичен имунодефицит (при възрастни и при деца над 6 години) и две за имуномодулация при пациенти с имунна тромбоцитопенична пурпура (едно при възрастни пациенти и друго и при възрастни, и при деца на възраст между 3 и 16 години).

В едно постамаркетингово проучване за безопасност, включващо 66 пациенти, Flebogamma DIF 100 mg/ml показва по-висок процент (18,46%, n=24/130) инфузии, асоциирани с потенциално свързани нежелани събития, отколкото Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Един пациент, лекуван с Flebogamma DIF 100 mg/ml, обаче получава леки пристъпи на главоболие при всички инфузии, а друг един пациент има 2 епизода на пирексия при 2 инфузии. Струва си да се отбележи, че тези 2 участника допринасят за по-високата честота на инфузиите с реакции в тази група. Няма други участници с повече от 1 инфузия с нежелани реакции и в двете групи.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След интравенозно приложение човешкият нормален имуноглобулин има пълна и незабавна бионаличност в кръвообращението на реципиента.

### Разпределение

Сравнително бързо се разпределя между плазмата и екстраваскуларната течност, като приблизително след 3 – 5 дни се достига равновесие между интра- и екстраваскуларния компартимент.

### Елиминиране

Flebogamma DIF 100 mg/ml има полуживот около 34 – 37 дни. Този полуживот може да варира от пациент до пациент, особено при първична имунна недостатъчност.

IgG и IgG комплексите се разграждат в клетките на ретикуло-ендотелната система.

### Педиатрична популация

В педиатричната популация не се очакват различия във фармакокинетичните свойства.

### Профилактика на морбили преди/след експозиция (вж. референтната информация)

Не са провеждани клинични проучвания при податливи пациенти относно *Профилактика на морбили преди/след експозиция*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml отговаря на минималния праг по спецификацията за активност на антителата срещу морбили 0,36 x стандарта на Центъра за биологична оценка и изследвания (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER). Определянето на дозата се базира върху фармакокинетични изчисления, които вземат предвид телесното тегло, кръвния обем и полуживота на имуноглобулините. Тези изчисления прогнозират:

- Серумен титър след 13,5 дни = 270 mIU/ml (доза: 0,4 g/kg). Това осигурява граница на безопасност повече от два пъти защитния титър на СЗО от 120 mIU/ml
- Серумен титър след 22 дни ( $t_{1/2}$ ) = 180 mIU/ml (доза: 0,4 g/kg)
- Серумен титър след 22 дни ( $t_{1/2}$ ) = 238,5 mIU/ml (доза: 0,53 g/kg – профилактика преди експозиция)

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при единична доза са проведени върху плъхове и мишки. Липсата на смъртност при неклиничните проучвания, проведени с Flebogamma DIF в дози до 2 500 mg/kg, и липсата на какъвто и да е потвърден релевантен нежелан признак, засягащ дихателната, кръвоносната и централната нервна система на третираните животни, подкрепят безопасността на Flebogamma DIF.

Изследването за токсичност при многократно приложение и проучванията за ембриофетална токсичност са неосъществими поради индукция на и интерференция с антитела. Не са е проучвано действието на продукта върху имунната система при новородени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

D-сорбитол  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, нито с други i.v.Ig продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.  
Да не се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони (стъкло тип II) с 50 ml, 100 ml или 200 ml разтвор, със запушалка (хлоробутилова гума).

Вид опаковка: 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди употреба продуктът трябва да достигне стайна температура (не повече от 30°C).

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесциращ, безцветен или бледожълт. Не трябва да се използват разтвори, които са мътни или имат утайка.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/404/006-008

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 август 2007 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (0,5 g)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 50 mg човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), от който поне 97% са IgG.  
0,5 g / 10 ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

D-сорбитол, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор.

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/404/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ** (2,5 g, 5 g, 10 g и 20 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 50 mg човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), от който поне 97% са IgG.  
Максималното съдържание на IgA е 50 микрограма/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

D-сорбитол, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (5 g, 10 g и 20 g)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 50 mg човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), от който поне 97% са IgG.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

D-сорбитол, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

За да закачите, дръпнете тук

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (0,5 g и 2,5 g)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

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

**6. ДРУГО**

За закачане дръпни тук

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ** (5 g, 10 g и 20 g)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 100 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 100 mg човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), от който поне 97% са IgG.  
Максималното съдържание на IgA е 100 микрограма/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

D-сорбитол, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (5 g)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 100 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

5 g / 50 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За закачане дръпни тук.  
За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (10 g и 20 g)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Flebogamma DIF 100 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 100 mg човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), от който поне 97% са IgG.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

D-сорбитол, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За закачане дръпни тук.  
За интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Flebogamma DIF 50 mg/ml инфузионен разтвор

Човешки нормален имуноглобулин  
(Human normal immunoglobulin) (i.v.Ig)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Flebogamma DIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Flebogamma DIF
3. Как да използвате Flebogamma DIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Flebogamma DIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Flebogamma DIF и за какво се използва

##### Какво представлява Flebogamma DIF

Flebogamma DIF съдържа човешки нормален имуноглобулин, високо пречистен протеин, извлечен от човешка плазма (част от кръвта на дарители). Това лекарство принадлежи към групата лекарства, наречени интравенозни имуноглобулини. Те се прилагат за лечение на състояния, при които защитната система на организма срещу болести не функционира правилно.

##### За какво се използва Flebogamma DIF

Лечение на възрастни, деца и юноши (2-18 години) които нямат достатъчно антитела (Flebogamma DIF се използва като заместващо лечение). Те са две групи:

- Пациенти със синдроми на първичен имунен дефицит (ПИД), вродена липса на антитела (група 1)
- Пациенти със синдроми на вторичен имунен дефицит (ВИД), с тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антимикробно лечение или **доказана недостатъчност на конкретно антитяло (PSAF)\***, или серумни нива на IgG <4 g/l (група 2)

\*PSAF= невъзможност за постигане на най-малко 2-кратно увеличение на титъра на IgG антителата към пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини, съдържащи полипептидни антигени.

Лечение на податливи възрастни, деца и юноши (2 – 18 години), при които активна ваксинация срещу морбили не е показана или не се препоръчва.

Лечение на възрастни, деца и юноши (2-18 години) с някои автоимунни нарушения (имуномодулация). Те са пет групи:

- Първична имунна тромбоцитопения (ИТП), състояние, при което броят на тромбоцитите в кръвта е силно намален. Тромбоцитите са важна част от процеса на кръвосъсирване и намалението на техния брой може да предизвика нежелани кръвоизливи и кръвонасядания. Продуктът също се използва при пациенти с повишен риск от кръвоизливи или преди хирургични операции, за да се коригира броят на тромбоцитите.
- Синдром на Гилен-Баре, при който имунната система уврежда нервите и възпрепятства правилната им функция.
- Болест на Кавазаки (в този случай съпътстващо с терапия с ацетилсалицилова киселина), заболяване при деца, при което кръвоносните съдове (артериите) в тялото се разширяват.
- Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП), рядко и прогресиращо заболяване, причиняващо слабост в крайниците, изтръпване, болка и умора.
- Мултифокална моторна невропатия (ММН), рядко заболяване, причиняващо бавно прогресираща асиметрична слабост в крайниците без загуба на чувствителност.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Flebogamma DIF**

### **Не използвайте Flebogamma DIF**

- Ако сте алергични към човешки нормален имуноглобулин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако нямате достатъчно имуноглобулини от тип IgA в организма или имате образувани антитела срещу IgA.
- Ако имате непоносимост към фруктоза, доста рядко генетично заболяване, при което не се образува ензимът за разграждане на фруктоза. При бебета и малки деца (на възраст 0-2 години) е възможно наследствената непоносимост към фруктоза все още да не е диагностицирана и може да бъде фатална. Поради тази причина бебетата и малките деца не трябва да получават този лекарствен продукт (вижте специалните предупреждения за помощните вещества в края на тази точка).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Flebogamma DIF.

Някои нежелани реакции може да настъпят по-често:

- в случай на висока скорост на инфузия
- ако приемате Flebogamma DIF за първи път или сте преминали на него от алтернативен продукт, съдържащ човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), или е минало много време от последната Ви инфузия (например няколко седмици). Ще бъдете наблюдавани внимателно до един час след инфузията, за да се открият възможни нежелани реакции.

Алергичните реакции са редки. Това може да се случи, особено ако нямате достатъчно имуноглобулини от тип IgA в организма или имате образувани антитела срещу IgA.

### Пациенти с предшестващи рискови фактори

Моля да уведомите Вашия лекар, ако имате някакво друго състояние и/или заболяване, тъй като се изисква контрол при пациенти с предшестващи рискови фактори за тромбо-емболични инциденти (образуване на кръвни съсиреци в кръвта Ви). Уведомете Вашия лекар, ако имате:

- диабет
- високо кръвно налягане
- анамнеза за съдово заболяване или тромбоза
- свръхтегло
- намаление на кръвния обем
- заболявания, които увеличават вискозитета на кръвта
- сте на възраст над 65 години

### Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречно заболяване и получавате Flebogamma DIF за първи път, може да се появи проблем с бъбреците.

Вашият лекар ще отчете Вашите рискови фактори и ще вземе мерки, като например да намали скоростта на инфузията или да прекрати лечението.

### Влияние върху кръвни изследвания

След приемане на Flebogamma DIF, резултатите от някои кръвни изследвания (серологични тестове) могат да бъдат повлияни за известно време. Ако Ви е назначено кръвно изследване, след като сте получили Flebogamma DIF, моля информирайте лаборанта или Вашия лекар, че Ви е било дадено това лекарство.

### Специално предупреждение за безопасност

Когато лекарствата се приготвят от човешка кръв или плазма се вземат някои мерки, за да се предотврати предаването на инфекция на пациентите. Те включват:

- внимателен подбор на дарителите на кръв и плазма, за да е сигурно, че тези, при които има риск да носят инфекции, са изключени,
- изследването на всяка порция дарена кръв и сборна плазма за признаци на вируси/инфекции,
- включването на етапи при обработването на кръвта или плазмата, които могат да инактивират или отстранят вирусите.

Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарствата, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася за всички непознати или новопоявяващи се вируси или други видове инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка, като вируса на човешката имунна недостатъчност (ХИВ), вируса на хепатит В и хепатит С и спрямо вирусите на хепатит А и парвовирус В19, които са без обвивка.

Имуноглобулините не се свързват с инфекции с хепатит А и парвовирус В19, вероятно защото антителата срещу тези инфекции, които се съдържат в продукта, действат предпазно.

Строго се препоръчва всеки път, когато получавате доза Flebogamma DIF, името и партидният номер на лекарството (посочен върху етикета и кутията след „Партиден №“) да се записват с цел поддържане на запис за използваните партии.

## Деца и юноши

По време на вливането на Flebogamma DIF трябва да се наблюдават жизнените показатели (телесна температура, кръвно налягане, сърдечна честота и честота на дишането).

## Други лекарства и Flebogamma DIF

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.
- Действие върху ваксини: Flebogamma DIF може да намали ефективността на някои видове ваксини (живи атенюирани вирусни ваксини). При рубеола, паротит и варицела трябва да измине период от 3 месеца след получаване на това лекарство и преди получаване на тези ваксини. При морбили периодът е до 1 година.
- Трябва да избягвате съпътстващата употреба на лекарства, които повишават отделянето на вода от организма Ви (бримкови диуретици) по време на лечението с Flebogamma DIF.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

## Шофиране и работа с машини

Възможно е по време на лечението пациентите да получат реакции (например замайване или гадене), които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини.

## Flebogamma DIF съдържа сорбитол

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на корема, коремни спазми или диария.

## Flebogamma DIF съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 7,35 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,37% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий на СЗО за възрастен.

## 3. Как да използвате Flebogamma DIF

Flebogamma DIF се прилага чрез инжекция във Вашите вени (интравенозно приложение). Може да се прилага от самия пациент, ако е напълно обучен от болничния персонал или от медицински специалист. Трябва да направите инфузията точно по същия начин, както Ви е показано, с цел възпрепятстване проникването на микроорганизми. Никога не трябва да го прилагате самостоятелно, когато сте сами; винаги трябва да присъства медицински специалист, който има опит в приготвянето на лекарството, канюлирането, приложението и наблюдението за нежелани реакции.

Дозата, която ще Ви бъде приложена, ще зависи от Вашето заболяване и телесно тегло и ще бъде изчислена от Вашия лекар (моля вижте точка “Указания за медицинските специалисти” в края на тази листовка).

В началото на инфузията ще получавате Flebogamma DIF с ниска скорост (0,01 - 0,02 ml/kg/min). Според това, колко добре се чувствате, Вашият лекар може след това постепенно да увеличи скоростта на инфузията (до 0,1 ml/kg/min).

#### **Употреба при деца на възраст над 2 години**

Дозата при деца не се смята за различна от тази при възрастни, тъй като тя ще бъде приложена в зависимост от заболяването и телесното тегло на детето.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Flebogamma DIF**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Flebogamma DIF, организмът Ви може да задържи повече течности. Това може да се случи, особено ако сте рисков пациент, напр. пациент в старческа възраст или пациент с проблеми със сърцето или бъбреците. Уведомете незабавно Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Flebogamma DIF**

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт и следвайте указанията му. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

В редки и изолирани случаи, при прилагане на продукти, съдържащи имуноглобулини, са съобщени следните нежелани реакции. **Потърсете медицинска помощ незабавно, ако някоя от следните нежелани реакции настъпи по време или след инфузията:**

- Внезапно спадане на кръвното налягане и в отделни случаи анафилактичен шок (чиито признаци са обрив, хипотония, сърцебиене, хрипове, кашляне, кихане и затруднено дишане), дори ако при предишно вливане не сте показали свръхчувствителност.
- Случаи на преходен неинфекциозен менингит (чиито признаци са главоболие, страх от или непоносимост към светлина, схващане на врата).
- Случаи на преходно намаление на броя на червените кръвни клетки в кръвта (обратима хемолитична анемия/хемолиза).
- Случаи на преходни кожни реакции (нежелани реакции по кожата Ви);
- Увеличение на серумното ниво на креатинина (изследване за измерване на функцията на бъбреците Ви) и/или остра бъбречна недостатъчност (чиито признаци са болка в кръста, умора, намалено количество урина).
- Тромбоемболични реакции като инфаркт на миокарда (стягане в гърдите с усещане, че сърцето Ви бие твърде бързо), мозъчен инсулт (мускулна слабост на лицето, ръката или крака, затруднения в говора или разбирането на речта на другите), белодробен емболизъм (недостиг на въздух, гръдна болка и умора), тромбози на дълбоки вени (болка и оток на крайник).
- Случаи на свързано с трансфузията остро увреждане на белия дроб (TRALI), което причинява хипоксия (липса на кислород), диспнея (затруднено дишане), тахипнея

(ускорено дишане), цианоза (липса на кислород в кръвта), висока температура и хипотония.

Други нежелани реакции:

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 вливания):**

- главоболие
- треска (повишена телесна температура)
- тахикардия (ускоряване на сърдечната честота)
- хипотония

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 вливания):**

- бронхит
- назофарингит
- замаяност (болест на движението)
- хипертония
- повишено кръвно налягане
- хриптене
- продуктивна кашлица
- коремна болка (включваща болка в горната част на корема)
- диария
- повръщане
- гадене
- уртикария
- пруритус (сърбеж)
- обрив (обриване на кожата)
- болки в гърба
- миалгия (мускулна болка)
- артралгия (ставна болка)
- тръпки (усещане за треперене от студ) или студени тръпки
- болка
- реакция на мястото на инжектиране
- положителен тест на Кумбс
- понижено кръвно налягане

**Редки (може да засегнат до 1 на 1000 вливания):**

- свръхчувствителност
- отклонения в поведението
- мигрена
- вариране на кръвното налягане
- зачервяване (изчервяване на лицето)
- кашлица
- астма
- диспнея (затруднено дишане)
- епистаксис (кръвоизлив от носа)
- дискомфорт в носа
- ларингеална болка
- контактен дерматит
- хиперхидроза (прекомерно изпотяване)
- обрив
- мускулни спазми
- болка във врата
- болка в крайник
- задържане на урина
- астения (умора)

- болка в гърдите
- реакции на мястото на инфузията (еритем, екстравазация, възпаление, болка)
- реакции на мястото на инжектиране (включително оток, болка, пруритус и отичане на мястото на инжектиране)
- периферен оток
- повишена аланин аминотрансфераза (чернодробна трансаминаза)

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Наблюденията показват, че процентът на главоболие, треска, ускорена сърдечна честота и ниско кръвно налягане при деца е по-висок отколкото при възрастни.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Flebogamma DIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и кутията след “Годен до:”.

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесциращ. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или има утайка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Flebogamma DIF**

- Активното вещество е човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig). Един ml съдържа 50 mg човешки нормален имуноглобулин, от който поне 97% са IgG.

Един флакон от 10 ml съдържа: 0,5 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 50 ml съдържа: 2,5 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 100 ml съдържа: 5 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 200 ml съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 400 ml съдържа: 20 g човешки нормален имуноглобулин.

Процентът на подкласовете IgG е приблизително 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> и 2,2% IgG<sub>4</sub>. Съдържа следи от IgA (по-малко от 50 микрограма/ml).

- Другите съставки са сорбитол и вода за инжекции (вижте точка 2 за допълнителна информация относно съставките).

## Как изглежда Flebogamma DIF и какво съдържа опаковката

Flebogamma DIF е инфузионен разтвор. Разтворът е бистър или леко опалесциращ, безцветен или бледожълт.

Flebogamma DIF се доставя като флакони по 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml и 20 g/400 ml.

Опаковката съдържа 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

## Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена в уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вижте точка 3 за допълнителна информация):

## Дозировка и начин на приложение

Дозата и схемата на приложение зависят от показанието.

Може да е нужно дозата да се индивидуализира за всеки пациент, в зависимост от клиничния отговор. При пациенти с тегло под или над нормата може да се наложи коригиране на дозата, базирана на телесното тегло. За указание са дадени следните схеми на приложение:

Препоръките за дозиране са обобщени на следващата таблица:

| Показание                                                           | Доза                                                                               | Честота на инфузиите                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Заместваща терапия:</b>                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                                  |
| Синдроми на първичен имунен дефицит                                 | Начална доза:<br>0,4 – 0,8 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>0,2 – 0,8 g/kg          | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| Вторични имунни дефицити                                            | 0,2 – 0,4 g/kg                                                                     | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| <b>Профилактика преди/след експозиция на морбили:</b>               |                                                                                    |                                                                                                                                                                  |
| Профилактика след експозиция при податливи пациенти                 | 0,4 g/kg                                                                           | При първа възможност и в рамките на 6 дни, евентуално да се повтори веднъж след 2 седмици, за да се запази серумното ниво на антитела срещу морбили > 240 mIU/ml |
| Профилактика след експозиция при пациенти с ПИД/ВИД                 | 0,4 g/kg                                                                           | В допълнение към поддържаща терапия, приложени като една допълнителна доза в рамките на 6 дни след експозицията                                                  |
| Профилактика преди експозиция при пациенти с ПИД/ВИД                | 0,53 g/kg                                                                          | Ако даден пациент получава поддържаща доза по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 - 4 седмици, тази доза трябва да бъде повишена еднократно до най-малко 0,53 g/kg     |
| <b>Имуномодулация:</b>                                              |                                                                                    |                                                                                                                                                                  |
| Първична имунна тромбоцитопения                                     | 0,8 – 1 g/kg<br>или<br>0,4 g/kg/ден                                                | в първия ден, възможно еднократно повторение до 3 дни<br>за 2 – 5 дни                                                                                            |
| Синдром на Guillain Barré                                           | 0,4 g/kg/ден                                                                       | за 5 дни                                                                                                                                                         |
| Болест на Kawasaki                                                  | 2 g/kg                                                                             | еднократно в комбинация с ацетилсалицилова киселина                                                                                                              |
| Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП) | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg                          | разделена на дози за 2 – 5 дни<br><br>на всеки 3 седмици разделена на дози за 1 – 2 дни                                                                          |
| Мултифокална моторна невропатия (ММН)                               | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>1 g/kg<br><br>или<br><br>2 g/kg | разделена на дози за 2 – 5 последователни дни<br><br>на всеки 2 - 4 седмици<br><br>на всеки 4 – 8 седмици, разделена на дози за 2 - 5 дни                        |

Flebogamma DIF трябва да се прилага като интравенозна инфузия при начална скорост 0,01 - 0,02 ml/kg/min през първите тридесет минути. Ако се понася добре, скоростта на прилагане може постепенно да се увеличава до максимум от 0,1 ml/kg/min.

В клинични изпитвания при пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения (ИТР) се достига до значимо увеличение на медианата на нивото на тромбоцитите ( $64\,000/\mu\text{l}$ ), въпреки че не се достигат нормални нива.

#### *Педиатрична популация*

Тъй като дозирането при всяка индикация е дадено на телесно тегло и се прецизира съобразно съществуващото състояние, дозирането при деца не се смята да е различно от това при възрастни.

#### **Несъвместимости**

Flebogamma DIF не трябва да се смесва с други лекарства или интравенозни разтвори и трябва да се прилага посредством отделна система за интравенозно вливане.

#### **Специални предупреждения**

##### **Сорбитол**

**Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.**

**Бebета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.**

**Трябва да се снее подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.**

Строго се препоръчва всеки път, когато получавате доза Flebogamma DIF, името и партидният номер на продукта да се записват с цел поддържане на запис за използваните партии.

#### **Инструкции за работа и изхвърляне**

Преди употреба продуктът трябва да достигне стайна температура (не повече от 30°C).

Разтворът трябва да е бистър или леко опалесциращ. Не използвайте Flebogamma DIF, ако забележите, че разтворът е мътен или има утайка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

### Flebogamma DIF 100 mg/ml инфузионен разтвор

Човешки нормален имуноглобулин  
(Human normal immunoglobulin) (i.v.Ig)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Flebogamma DIF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Flebogamma DIF
3. Как да използвате Flebogamma DIF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Flebogamma DIF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Flebogamma DIF и за какво се използва

##### Какво представлява Flebogamma DIF

Flebogamma DIF съдържа човешки нормален имуноглобулин, високо пречистен протеин, извлечен от човешка плазма (част от кръвта на дарители). Това лекарство принадлежи към групата лекарства, наречени интравенозни имуноглобулини. Те се прилагат за лечение на състояния, при които защитната система на организма срещу болести не функционира правилно.

##### За какво се използва Flebogamma DIF

Лечение на възрастни, деца и юноши (2-18 години) които нямат достатъчно антитела (Flebogamma DIF се използва като заместващо лечение). Те са две групи:

- Пациенти със синдроми на първичен имунен дефицит (ПИД), вродена липса на антитела (група 1)
- Пациенти със синдроми на вторичен имунен дефицит (СВИД), с тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антимикробно лечение или **доказана недостатъчност на конкретно антитяло (PSAF)\***, или серумни нива на IgG <4 g/l (група 2)

\*PSAF= невъзможност за постигане на най-малко 2-кратно увеличение на титъра на IgG антителата към пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини, съдържащи полипептидни антигени.

Лечение на податливи възрастни, деца и юноши (2 – 18 години), при които активна ваксинация срещу морбили не е показана или не се препоръчва.

Лечение на възрастни, деца и юноши (2-18 години) с някои автоимунни нарушения (имуномодулация). Те са пет групи:

- Първична имунна тромбоцитопения (ИТП), състояние, при което броят на тромбоцитите в кръвта е силно намален. Тромбоцитите са важна част от процеса на кръвосъсирване и намалението на техния брой може да предизвика нежелани кръвоизливи и кръвонасядания. Продуктът също се използва при пациенти с повишен риск от кръвоизливи или преди хирургични операции, за да се коригира броят на тромбоцитите.
- Синдром на Гилен-Баре, при който имунната система уврежда нервите и възпрепятства правилната им функция.
- Болест на Кавазаки (в този случай съпътстващо с терапия с ацетилсалицилова киселина), заболяване при деца, при което кръвоносните съдове (артериите) в тялото се разширяват.
- Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП), рядко и прогресиращо заболяване, причиняващо слабост в крайниците, изтръпване, болка и умора.
- Мултифокална моторна невропатия (ММН), рядко заболяване, причиняващо бавно прогресираща асиметрична слабост в крайниците без загуба на чувствителност.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Flebogamma DIF**

### **Не използвайте Flebogamma DIF**

- Ако сте алергични към човешки нормален имуноглобулин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако нямате достатъчно имуноглобулини от тип IgA в организма или имате образувани антитела срещу IgA.
- Ако имате непоносимост към фруктоза, доста рядко генетично заболяване, при което не се образува ензимът за разграждане на фруктоза. При бебета и малки деца (на възраст 0-2 години) е възможно наследствената непоносимост към фруктоза все още да не е диагностицирана и може да бъде фатална. Поради тази причина бебетата и малките деца не трябва да получават този лекарствен продукт (вижте специалните предупреждения за помощните вещества в края на тази точка).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Flebogamma DIF.

Някои нежелани реакции може да настъпят по-често:

- в случай на висока скорост на инфузия
- ако приемате Flebogamma DIF за първи път или сте преминали на него от алтернативен продукт, съдържащ човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig), или е минало много време от последната Ви инфузия (например няколко седмици). Ще бъдете наблюдавани внимателно до един час след инфузията, за да се открият възможни нежелани реакции.

Алергичните реакции са редки. Това може да се случи, особено ако нямате достатъчно имуноглобулини от тип IgA в организма или имате образувани антитела срещу IgA.

### Пациенти с предшестващи рискови фактори

Моля да уведомите Вашия лекар, ако имате някакво друго състояние и/или заболяване, тъй като се изисква контрол при пациенти с предшестващи рискови фактори за тромбо-емболични инциденти (образуване на кръвни съсиреци в кръвта Ви). Уведомете Вашия лекар, ако имате:

- диабет
- високо кръвно налягане
- анамнеза за съдово заболяване или тромбоза
- свръхтегло
- намаление на кръвния обем
- заболявания, които увеличават вискозитета на кръвта
- сте на възраст над 65 години

### Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречно заболяване и получавате Flebogamma DIF за първи път, може да се появи проблем с бъбреците.

Вашият лекар ще отчете Вашите рискови фактори и ще вземе мерки, като например да намали скоростта на инфузията или да прекрати лечението.

### Влияние върху кръвни изследвания

След приемане на Flebogamma DIF, резултатите от някои кръвни изследвания (серологични тестове) могат да бъдат повлияни за известно време. Ако Ви е назначено кръвно изследване, след като сте получили Flebogamma DIF, моля информирайте лаборанта или Вашия лекар, че Ви е било дадено това лекарство.

### Специално предупреждение за безопасност

Когато лекарствата се приготвят от човешка кръв или плазма се вземат някои мерки, за да се предотврати предаването на инфекция на пациентите. Те включват:

- внимателен подбор на дарителите на кръв и плазма, за да е сигурно, че тези, при които има риск да носят инфекции, са изключени,
- изследването на всяка порция дарена кръв и сборна плазма за признаци на вируси/инфекции,
- включването на етапи при обработването на кръвта или плазмата, които могат да инактивират или отстранят вирусите.

Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарствата, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася за всички непознати или новопоявяващи се вируси или други видове инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка, като вируса на човешката имунна недостатъчност (ХИВ), вируса на хепатит В и хепатит С и спрямо вирусите на хепатит А и парвовирус В19, които са без обвивка.

Имуноглобулините не се свързват с инфекции с хепатит А и парвовирус В19, вероятно защото антителата срещу тези инфекции, които се съдържат в продукта, действат предпазно.

Строго се препоръчва всеки път, когато получавате доза Flebogamma DIF, името и партидният номер на лекарството (посочен върху етикета и кутията след „Партиден №“) да се записват с цел поддържане на запис за използваните партии.

## Деца и юноши

По време на вливането на Flebogamma DIF трябва да се наблюдават жизнените показатели (телесна температура, кръвно налягане, сърдечна честота и честота на дишането).

## Други лекарства и Flebogamma DIF

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.
- Действие върху ваксини: Flebogamma DIF може да намали ефективността на някои видове ваксини (живи атенюирани вирусни ваксини). При рубеола, паротит и варицела трябва да измине период от 3 месеца след получаване на това лекарство и преди получаване на тези ваксини. При морбили периодът е до 1 година.
- Трябва да избягвате съпътстващата употреба на лекарства, които повишават отделянето на вода от организма Ви (бримкови диуретици) по време на лечението с Flebogamma DIF.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

## Шофиране и работа с машини

Възможно е по време на лечението пациентите да получат реакции (например замайване или гадене), които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини.

## Flebogamma DIF съдържа сорбитол

**Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.**

**Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на корема, коремни спазми или диария.**

## Flebogamma DIF съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 7,35 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,37% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий на СЗО за възрастен.

## 3. Как да използвате Flebogamma DIF

Flebogamma DIF се прилага чрез инжекция във Вашите вени (интравенозно приложение). Може да се прилага от самия пациент, ако е напълно обучен от болничния персонал или от медицински специалист. Трябва да направите инфузията точно по същия начин, както Ви е показано, с цел възпрепятстване проникването на микроорганизми. Никога не трябва да го прилагате самостоятелно, когато сте сами; винаги трябва да присъства медицински специалист, който има опит в приготвянето на лекарството, канюлирането, приложението и наблюдението за нежелани реакции.

Дозата, която ще Ви бъде приложена, ще зависи от Вашето заболяване и телесно тегло и ще бъде изчислена от Вашия лекар (моля вижте точка “Указания за медицинските специалисти” в края на тази листовка).

В началото на инфузията ще получавате Flebogamma DIF с ниска скорост (0,01 ml/kg/min). Според това, колко добре се чувствате, Вашият лекар може след това постепенно да увеличи скоростта на инфузията (до 0,08 ml/kg/min).

#### **Употреба при деца на възраст над 2 години**

Дозата при деца не се смята за различна от тази при възрастни, тъй като тя ще бъде приложена в зависимост от заболяването и телесното тегло на детето.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Flebogamma DIF**

Ако сте приложили повече от необходимата доза Flebogamma DIF, организмът Ви може да задържи повече течности. Това може да се случи, особено ако сте рисков пациент, напр. пациент в старческа възраст или пациент с проблеми със сърцето или бъбреците. Уведомете незабавно Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Flebogamma DIF**

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт и следвайте указанията му. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

В редки и изолирани случаи, при прилагане на продукти, съдържащи имуноглобулини, са съобщени следните нежелани реакции. **Потърсете медицинска помощ незабавно, ако някоя от следните нежелани реакции настъпи по време или след инфузията:**

- Внезапно спадане на кръвното налягане и в отделни случаи анафилактичен шок (чиито признаци са обрив, хипотония, сърцебиене, хрипове, кашляне, кихане и затруднено дишане), дори ако при предишно вливане не сте показали свръхчувствителност.
- Случаи на преходен неинфекциозен менингит (чиито признаци са главоболие, страх от или непоносимост към светлина, схващане на врата).
- Случаи на преходно намаление на броя на червените кръвни клетки в кръвта (обратима хемолитична анемия/хемолиза).
- Случаи на преходни кожни реакции (нежелани реакции по кожата Ви).
- Увеличение на серумното ниво на креатинина (изследване за измерване на функцията на бъбреците Ви) и/или остра бъбречна недостатъчност (чиито признаци са болка в кръста, умора, намалено количество урина).
- Тромбоемболични реакции като инфаркт на миокарда (стягане в гърдите с усещане, че сърцето Ви бие твърде бързо), мозъчен инсулт (мускулна слабост на лицето, ръката или крака, затруднения в говора или разбирането на речта на другите), белодробен емболизъм (недостиг на въздух, гръдна болка и умора), тромбози на дълбоки вени (болка и оток на крайник).
- Случаи на свързан с трансфузията остро увреждане на белия дроб (TRALI), което причинява хипоксия (липса на кислород), диспнея (затруднено дишане), тахипнея

(ускорено дишане), цианоза (липса на кислород в кръвта), висока температура и хипотония.

Други нежелани реакции:

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 вливания):**

- главоболие

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 вливания):**

- тахикардия (ускоряване на сърдечната честота)
- хипотония (ниско кръвно налягане)
- треска (повишена телесна температура)
- тръпки (усещане за треперене от студ)
- гадене
- повръщане
- болки в гърба
- миалгия (мускулна болка)

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 вливания):**

- свръхчувствителност
- грип
- замаяност (болест на движението)
- тремор (треперене)
- фотофобия (прекомерна чувствителност към светлина)
- вертиго
- хипертония (високо кръвно налягане)
- хриптене
- коремна болка (включваща болка в горната част на корема)
- диария
- флатуленция
- сърбеж
- обрив
- дискомфорт в крайник
- мускулни спазми и стегнатост на мускулите
- болка във врата
- болка в крайник
- дискомфорт в гърдите/болка в гърдите
- умора
- усещане за студ
- неразположение
- периферен оток
- повишена сърдечна честота
- контузия
- инфекции на пикочните пътища
- асептичен менингит (неинфекциозен менингит)
- намаляване на броя на червените и белите кръвни клетки
- анорексия (липса на апетит)
- безсъние
- радикуларен синдром (болки във врата и гърба и други симптоми като схващане, изтръпване и слабост в ръцете или краката)
- вазовагален синкоп (временна загуба на съзнание)
- конюнктивит (възпаление на конюнктивата на очите)
- макулопатия (заболяване на макулата в ретината на окото)
- замъглено зрение
- болки в ухото
- цианоза (синкава промяна на цвета на кожата)
- повишаване или понижаване на кръвното налягане

- зачервяване (изчервяване на лицето)
- синина
- тромбоза
- лимфен оток
- диспнея (затруднено дишане)
- епистаксис (кръвоизлив от носа)
- отделяне на обилен секрет от носа към гърлото
- болки в синусите
- кашличен синдром на горните дихателни пътища
- коремен дискомфорт и раздуване на корема
- сухота в устата
- хематемеза (повръщане на кръв)
- акне
- алопеция
- хиперхидроза (прекомерно изпотяване)
- екхимози (кожни кръвоизливи)
- еритем (зачервяване на кожата)
- артралгия (ставна болка)
- мускулно-скелетен дискомфорт
- реакция, свързана с вливането, и реакция на мястото на вливане (включващи зачервяване и болка на мястото на вливане)
- чувство на напрежение (нервност)
- грипоподобно заболяване
- общо влошаване на физическото здраве
- понижен хемоглобин
- повишен брой ретикулоцити
- понижена сърдечна честота

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Наблюденията показват, че процентът на главоболие, студени тръпки, треска, гадене, повръщане, ниско кръвно налягане, ускорена сърдечна честота и болка в гърба при деца е по-висок отколкото при възрастни. Цианоза (липса на кислород в кръвта) се съобщава при едно дете, но не и при възрастни.

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени чрез преминаване на Flebogamma DIF 50 mg/ml. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако нежеланите реакции се увеличат.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Flebogamma DIF**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Flebogamma DIF след срока на годност, отбелязан върху етикета и кутията след “Годен до:”.

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява.

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесциращ. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или има утайка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Flebogamma DIF**

- Активното вещество е човешки нормален имуноглобулин (i.v.Ig). Един ml съдържа 100 mg човешки нормален имуноглобулин, от който поне 97% са IgG.

Един флакон от 50 ml съдържа: 5 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 100 ml съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин.

Един флакон от 200 ml съдържа: 20 g човешки нормален имуноглобулин.

Процентът на подкласовете IgG е приблизително 66,6% IgG<sub>1</sub>, 27,9% IgG<sub>2</sub>, 3,0% IgG<sub>3</sub> и 2,5% IgG<sub>4</sub>. Съдържа следи от IgA (по-малко от 100 микрограма/ml).

- Другите съставки са сорбитол и вода за инжекции (вижте точка 2 за допълнителна информация относно съставките).

### **Как изглежда Flebogamma DIF и какво съдържа опаковката**

Flebogamma DIF е инфузионен разтвор. Разтворът е бистър или леко опалесциращ, безцветен или бледожълт.

Flebogamma DIF се доставя като флакони по 5 g/50 ml, 10 g/100 ml и 20 g/200 ml.

Опаковката съдържа 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката MM/ГГГГ**

Подробна информация за това лекарство е предоставена в уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вижте точка 3 за допълнителна информация):

**Дозировка и начин на приложение**

Дозата и схемата на приложение зависят от показанието.

Може да е нужно дозата да се индивидуализира за всеки пациент, в зависимост от клиничния отговор. При пациенти с тегло под или над нормата може да се наложи коригиране на дозата, базирана на телесното тегло. За указание са дадени следните схеми на приложение:

Препоръките за дозиране са обобщени на следващата таблица:

| Показание                                             | Доза                                                                      | Честота на инжектиране                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Заместваща терапия:</b>                            |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Синдроми на първичен имунен дефицит                   | Начална доза:<br>0,4 – 0,8 g/kg<br><br>Поддържаща доза:<br>0,2 – 0,8 g/kg | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| Вторични имунни дефицити                              | 0,2 – 0,4 g/kg                                                            | на всеки 3 – 4 седмици                                                                                                                                           |
| <b>Профилактика преди/след експозиция на морбили:</b> |                                                                           |                                                                                                                                                                  |
| Профилактика след експозиция при податливи пациенти   | 0,4 g/kg                                                                  | При първа възможност и в рамките на 6 дни, евентуално да се повтори веднъж след 2 седмици, за да се запази серумното ниво на антитела срещу морбили > 240 mIU/ml |
| Профилактика след експозиция при пациенти с ПИД/ВИД   | 0,4 g/kg                                                                  | В допълнение към поддържаща терапия, приложени като една допълнителна доза в рамките на 6 дни след експозицията                                                  |
| Профилактика преди експозиция при пациенти с ПИД/ВИД  | 0,53 g/kg                                                                 | Ако даден пациент получава поддържаща доза по-малко от 0,53 g/kg на всеки 3 - 4 седмици, тази доза трябва да бъде повишена еднократно до най-малко 0,53 g/kg     |

| Показание                                                                 | Доза                                                                                  | Честота на инжектиране                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Имуномодулация:</b>                                                    |                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Първична имунна тромбоцитопения                                           | 0,8 – 1 g/kg<br>или<br>0,4 g/kg/ден                                                   | в първия ден, възможно<br>еднократно повторение до 3 дни<br>за 2 – 5 дни                                                                        |
| Синдром на Guillain Barré                                                 | 0,4 g/kg/ден                                                                          | за 5 дни                                                                                                                                        |
| Болест на Kawasaki                                                        | 2 g/kg                                                                                | еднократно в комбинация с<br>ацетилсалицилова киселина                                                                                          |
| Хронична възпалителна<br>демиелинизираща<br>полирадикулоневропатия (ХВДП) | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща<br>доза:<br>1 g/kg                          | разделена на дози за 2 – 5 дни<br><br>на всеки 3 седмици разделена на<br>дози за 1 – 2 дни                                                      |
| Мултифокална моторна невропатия<br>(ММН)                                  | Начална доза:<br>2 g/kg<br><br>Поддържаща<br>доза:<br>1 g/kg<br><br>или<br><br>2 g/kg | разделена на дози за 2 – 5<br>последователни дни<br><br>на всеки 2 - 4 седмици<br><br>на всеки 4 – 8 седмици, разделена<br>на дози за 2 - 5 дни |

Flebogamma DIF трябва да се прилага като интравенозна инфузия при начална скорост 0,01 ml/kg/min през първите тридесет минути. Ако се понася добре, скоростта на прилагане се ускорява до 0,02 ml/kg/min за вторите 30 минути. Отново, ако се понася добре, скоростта на прилагане се ускорява до 0,04 ml/kg/min за третите 30 минути. Ако пациентът понася добре инфузията, допълнително увеличаване скоростта на прилагане с 0,02 ml/kg/min може да се направи на 30-минутни интервали до максимум от 0,08 ml/kg/min.

Съобщавано е, че честотата на нежеланите лекарствени реакции към i.v.Ig се повишава със скоростта на инфузия. Скоростта на прилагане по време на първите инфузии трябва да е бавна. Ако няма нежелани лекарствени реакции, скоростта на прилагане при следващите инфузии може бавно да се повиши до максималната скорост. При пациенти, проявяващи нежелани реакции е препоръчително да се намали скоростта на прилагане при следващите инфузии до максимум 0,04 ml/kg/min или да се приложи i.v.Ig с 5% концентрация

#### *Педиатрична популация*

Тъй като дозирането при всяка индикация е дадено на телесно тегло и се прецизира съобразно съществуващото състояние, дозирането при деца не се смята да е различно от това при възрастни.

#### **Несъвместимости**

Flebogamma DIF не трябва да се смесва с други лекарства или интравенозни разтвори и трябва да се прилага посредством отделна система за интравенозно вливане.

## **Специални предупреждения**

### **Сорбитол**

**Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.**

**Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.**

**Трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.**

Строго се препоръчва всеки път, когато получавате доза Flebogamma DIF, името и партидният номер на продукта да се записват с цел поддържане на запис за използваните партии.

### **Инструкции за работа и изхвърляне**

Преди употреба продуктът трябва да достигне стайна температура (не повече от 30°C).

Разтворът трябва да е бистър или леко опалесциращ. Не използвайте Flebogamma DIF, ако забележите, че разтворът е мътен или има утайка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.