

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia..... 50 mg
(josta vähintään 97 % on IgG:tä)

Yksi 10 ml pullo sisältää: 0,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 50 ml pullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 400 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):

IgG₁ 66,6 %
IgG₂ 28,5 %
IgG₃ 2,7 %
IgG₄ 2,2 %

IgA-sisällön maksimimäärä on 50 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Flebogamma DIF on isotoninen, jonka osmolaliteetti on 240–370 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l

*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi reaktiona pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteille.

Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaari immuunitrombositopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombosityyttimäärän korjaamiseen ennen leikkausta
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa; ks. 4.2)
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunipuutostilojen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Annos voidaan joutua määräämään potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Painoon perustuvaa annosta voidaan joutua muuttamaan, jos potilas on ali- tai ylipainoinen. Seuraavat annokset ovat vain ohjeellisia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Hoito-ohjelman avulla pitää saavuttaa IgG:n minimipitoisuus 6 g/l (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota) tai pitoisuus, joka on iänmukaisella normaalilla viitealueella. Hoidon aloittamisesta tasapainon (vakaan tilan IgG-pitoisuuden) saavuttamiseen menee 3–6 kuukautta. Suosituksen mukainen aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, minkä jälkeen annoksen pitää olla ainakin 0,2 g/kg annettuna kolmesta neljään viikon välein.

IgG:n minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi annoksen pitää olla suunnilleen 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, lääkettä annetaan 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuus pitää mitata ja arvioida infektiotapahtuman yhteydessä. Bakteeri-infektiotapausten vähentämiseksi voi olla tarpeen lisätä annostusta ja tähdätä korkeampaan minimipitoisuuteen.

Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)

Suosituksen mukainen annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuus pitää mitata ja arvioida infektiotapahtuman yhteydessä. Annosta muutetaan tarpeen mukaan, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektioita vastaan. Annosta voi olla tarpeen suurentaa potilaille, joilla on pitkittynyt infektio, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun infektioita ei enää ilmaannu.

Primaari immuunitrombositopenia (ITP)

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä. Tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa

- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan (voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat).

Kawasakin tauti

2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.

Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Injektoiden tiheys
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpiteros: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Immunomodulaatio:</u>		
Primaari immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyyliisilyihappohoidon lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana

Pediatriset potilaat

Flebogamma DIF 50 mg/ml on vasta-aiheinen 0–2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Annostus lapsille ja nuorille (2–18 vuotta) ei poikkea aikuisten annostuksesta. Koska annostus kutakin indikaatiota kohden annetaan per ruumiinpaino, ja sitä yllä mainituissa tiloissa säädetään kliinisen tuloksen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Näyttöä annoksen muuttamisen tarpeellisuudesta ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jollei se ole kliinisesti aiheellista; ks. kohta 4.4.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jollei se ole kliinisesti aiheellista; ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmistetta annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,01–0,02 ml/kg/min. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia ilmenee, antonopeutta pitää pienentää tai infuusio on lopetettava. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, infuusionopeutta voidaan vähitellen lisätä maksiminopeuteen 0,1 ml/kg/min.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).

Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja joille on kehittynyt IgA-vasta-aineita, sillä IgA:ta sisältävän valmisteen anto voi johtaa anafylaksiaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Yli 2-vuotiaalle perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyyttä fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä).

Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.

Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.

Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määrittämiseen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi annettavan valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injisoimalla alussa ainetta hitaasti 0,01–0,02 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava sairaalassa ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että:

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään (ks. 4.5).

Jos haittavaikutuksia ilmenee, antonopeutta pitää pienentää tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutusten luonteesta ja vaikeusasteesta.

Infuusioreaktio

Tietyt haittavaikutukset (esim. päänsärky, kasvojen punoitus, vilunväristykset, myalgia, hengityksen vinkuminen, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja hypotensio) saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 annettuja infuusionopeutta koskevia suosituksia on noudatettava huolellisesti. Potilaita pitää tarkkailla huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusion annon ajan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin

- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai, harvinaisissa tapauksissa, kun aiemmin käytetty ihmisen normaali immunoglobuliinivalmiste vaihdetaan toiseen valmisteeseen tai kun edellisestä infuusiosta on pitkä aika
- potilailla, joilla on hoitamaton infektio tai perussairautena krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia voi kehittyä potilaille

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on IgA-vasta-aineita
- jotka ovat sietäneet aiempaa hoitoa normaalilla ihmisen immunoglobuliinilla.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

Kliinisiä todisteita on saatu IVIg-hoidon ja tromboembolisten haittavaikutusten, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriöiden (halvaus mukaan lukien), keuhkoveritulpan ja syvälaskimotromboosin yhteydestä. Näiden arvellaan johtuvan veren viskositeetin lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskipotilailla. On oltava erityisen varovainen, kun IVIg-hoitoa ja infuusiota määrätään ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo tromboottisia riskitekijöitä (kuten korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, verisuonisairauksia tai verisuonitukoksia tai potilaille, joilla on hankittu tai peritty tromboositaipumus, liikkumattomina kauan olleille potilaille, vaikeasti hypovoleemisille potilaille ja potilaille, joilla on veren viskositeettia lisääviä sairauksia).

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten äkillistä vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa riskitekijät, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt munuaisille haitalliset lääkevalmisteet tai yli 65 vuoden ikä, on tunnistettu.

Munuaisparametrit on arvioitava ennen IVIg-infuusiota, etenkin jos potilaalla katsotaan olevan mahdollisesti suurentunut äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, sekä uudelleen säännöllisin väliajoin. Potilaille, joilla on äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Vaikka munuaisten toimintahäiriöt ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta on yhdistetty useiden lisensoitujen IVIg-tuotteiden käyttöön, erilaisia apuaineita kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia sekä sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on epäsuhtaisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-tuotteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Flebogamma DIF ei sisällä sakkaroosia, maltoosia eikä glukoosia.

Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen. Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per mm³, etupäässä granulosityttisestä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

Potilaille, joilla esiintyy tällaisia oireita ja löydöksiä, on tehtävä perusteellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta muut meningiitin syyt voidaan sulkea pois.

Keskeyttämällä IVIg-hoito aseptinen meningiittioireyhtymä on saatu pysähtymään muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta.

IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysoireiden varalta. (Ks. kohtaa 4.8.)

Neutropenia/leukopenia

IVIg-hoidon jälkeen on raportoitu neutrofilien määrän tilapäistä vähenemistä ja/tai neutropeniajaksoja, jotka ovat toisinaan vaikeasteisia. Tällainen ilmenee tyypillisesti tuntien tai päivien kuluttua IVIg-annostuksesta ja häviää itsestään 7–14 päivän kuluessa.

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

IVIg-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa (keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio [TRALI]). TRALI ilmenee vaikeana hypoksiana, hengenahdistuksena, takypneana, syanoosina, kuumeena ja hypotensiona. TRALI:n oireet kehittyvät yleensä verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirrosta, usein 1–2 tunnin kuluessa. Tämän vuoksi IVIg-hoito saavia potilaita on tarkkailtava. Jos ilmenee keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, IVIg-infuusio on keskeytettävä heti. TRALI on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

Serologisten kokeiden häiriöt

Immunoglobuliinin annon jälkeen passiivisesti potilaan vereen siirtyneiden erilaisten vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen voi johtaa harhaanjohtaviin tuloksiin serologisissa kokeissa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasta-ainemäärityksiä, esim. suoraa antiglobuliinimääritystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on standardimenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja virusten inaktivoinnissa/poistossa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin

sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV), sekä vaipattomia viruksia vastaan, kuten hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavia kliinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien kanssa, ja niiden vasta-ainepitoisuudellakin lienee suuri merkitys virusturvallisuuden kannalta.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n ja 200 ml:n injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 29,41 mg natriumia per 400 ml:n injektiopullo, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tarvittava annos saattaa kuitenkin edellyttää, että potilas saa enemmän kuin 1 injektiopullon.

Pediatriset potilaat

Potilaan elintoimintojen seuraamista suositellaan, kun Flebogamma DIF:ia annetaan pediatriksille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto voi heikentää elävien, heikennettyjen virusrokotusten, kuten tuhka-, vihuri- ja vesirokko- sekä sikotautirokotusten tehoa kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen. Tämän valmisteen annon jälkeen on odotettava kolme kuukautta, ennen kuin eläviä, heikennettyjä virusrokotuksia annetaan potilaalle. Tuhkarokkon kohdalla tämä heikennys voi kestää jopa vuoden. Tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden tulisi tarkistaa vasta-ainepitoisuutensa.

Loop-diureetit

Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

On odotettavissa, että samat yhteisvaikutukset kuin aikuisilla voi esiintyä pediatriksilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. IVIg-tuotteiden on osoitettu läpäisevän istukan, enenevässä määrin viimeisen kolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

Kliiniset kokeet immunoglobuliinilla esittävät, että haittavaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eräät Flebogamma DIF:iin liittyvät haittavaikutukset, kuten huimaus, saattavat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaiden, jotka kokevat haittavaikutuksia hoidon aikana, on odotettava kunnes nämä haittavaikutukset ovat hävinneet, ennen kuin he ajavat ajoneuvoja tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihmisen normaaliin immunoglobuliinien aiheuttamia haittavaikutuksia ovat (esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä) (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, artralgia, verenpaineen aleneminen ja kohtalainen alaselkäkipu
- palautuvat hemolyytiset reaktiot, etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB, ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyytinen anemia
- (harvoin) äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmilla hoitokerroilla yliherkkä
- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (mukaan lukien ihon punahukka [lupus erythematosus cutaneus], jonka esiintymistiheys on tuntematon)
- (hyvin harvoin) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi
- (yksittäisissä tapauksissa) korjaantuva aseptinen meningiitti
- (yksittäisissä tapauksissa) seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- (yksittäisissä tapauksissa) keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI).

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Alla olevassa taulukossa esitetään MedDRA-järjestelmän mukainen elinluokitus (SOC and Preferred Term Level).

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Turvallisuustietokannan tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, joissa Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmistelle altistuneita potilaita on yhteensä 128 (yhteensä 1 318 infuusiota)

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys potilasta kohden	Esiintyvyys infuusiota kohden
Infektiot	Nenänielutulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Poikkeava käytös	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen	Melko harvinainen
	Migreeni	Melko harvinainen	Harvinainen
Sydän	Takykardia	Yleinen	Yleinen
	Verenkiertoelinten häiriö	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto	Diastolinen hypotensio, hypotensio	Yleinen	Yleinen
	Diastolinen hypertensio, hypertensio		Melko harvinainen
	Systolinen hypertensio	Melko harvinainen	Harvinainen
	Verenpaineen vaihtelut, kasvojen punoitus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus, hengityksen vinkuminen	Yleinen	Melko harvinainen
	Limaa tuottava yskä	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Astma, yskä, hengenahdistus, nenäverenvuoto, epämukava tunne nenässä, kurkunpään kipu		Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsakipu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	Kutina, kutiseva ihottuma	Melko harvinainen	Harvinainen
	Kosketusihottuma, liikahikoilu, ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu, artralgia, myalgia	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset, niskakipu, kipu raajassa	Melko harvinainen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsauampi	Melko harvinainen	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vilunväristykset, injektiokohdan reaktio, kipu, kuumehorkka	Yleinen	Melko harvinainen
	Voimattomuus, rintakipu, infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan ekstravasatio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan kipu, injektiokohdan edeema, injektiokohdan kipu,	Melko harvinainen	Harvinainen

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys potilasta kohden	Esiintyvyys infuusiota kohden
	injektiokohdan kutina, injektiokohdan turvotus, perifeerinen edeema		
Tutkimukset	Systolisen verenpaineen nousu, ruumiin lämpötilan nousu, positiivinen Coombsin koe	Yleinen	Melko harvinainen
	Systolisen verenpaineen lasku	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	ALAT-arvon suureneminen, verenpaineen nousu		Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Valmisteeseen liittyvät tekijät	Laitteen siirtyminen pois paikaltaan	Melko harvinainen	Harvinainen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Useimmin raportoituja markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia valmisteen molempien pitoisuuksien myyntiluvan saannin jälkeen olivat rintakipu, punastuminen, noussut tai laskenut verenpaine, huonovointisuus, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, kuume, selkäkipu, päänsärky ja kylmänväreet.

Pediatriset potilaat

Turvallisuustulokset arvioitiin PID-tutkimuksessa mukana olleen 29 pediatrisen potilaan (≤ 17 vuoden ikäisen) kohdalla. Tällöin todettiin, että päänsärlyn, kuumeen, takykardian ja hypotension osuus oli suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Pediatristen potilaiden elintoimintojen arvioinnissa kliinisten tutkimusten yhteydessä ei todettu kliinisesti relevantteja säännönmukaisesti toistuvia muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin etenkin riskipotilailla, joita ovat iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vahvistettua tietoa Flebogamma DIF:in yliannostuksesta lapsilla ei ole. Yliannostus voi kuitenkin, niin kuin aikuisilla, johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin, kuten muillakin suonensisäisillä immunoglobuliineilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, laskimoannosteluun, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, joka on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa.

Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta saattavat palauttaa epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n tasot normaaleiksi.

Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia. Kroonisille ITP-potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa saavutettiin verihiutaleiden mediaanitason merkittävää kasvua (64 000/ μ l), vaikka normaaleja tasoja ei saavutettukaan.

Flebogamma DIF:illa tehtiin kolme kliinistä tutkimusta, joista kaksi oli primaarista immuunipuutosta sairastavien potilaiden korvaushoitotutkimusta (yksi sekä aikuisilla että yli 10-vuotiailla lapsilla ja toinen 2–16-vuotiailla lapsilla), ja kolmas oli immunologista trombosytopeenistä purppuraa sairastavien aikuisten potilaiden immunomodulaatiotutkimus.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi infuusion jälkeen biologisesti täysin käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa. Se jakautuu varsin nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaristen lihasaitioiden välillä saavutetaan noin 3–5 päivässä.

Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmisteen puoliintumisaika on noin 30–32 päivää. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole odotettavissa eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja hiirillä on tehty toksisuustutkimuksia yksittäisannoksilla. Flebogamma DIF:illä tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat enintään 2 500 mg/kg, ei esiintynyt kuolleisuutta eikä valmisteella hoidetuilla eläimillä ilmennyt vahvistettuja, relevantteja haittavaikutuksia hengityselimissä, verenkierrossa tai keskushermostossa, mikä tukee Flebogamma DIF:in turvallisuutta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat kokeet sekä alkion ja sikiön toksisuuskokeet eivät ole mahdollisia toteuttaa vasta-aineinduktion ja vasta-ainetuotannon häiriöiden vuoksi. Valmisteen vaikutuksia vastasyntyneiden immuunijärjestelmään ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

D-sorbitoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Kaksi vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml tai 400 ml liuospullo (tyypin II lasia), jossa on korkki (klorobutyylikumia).

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameaa tai sakkaantunutta liuosta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia100 mg
(josta vähintään 97 % IgG:tä)

Yksi 50 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

IgA-sisällön maksimimäärä on 100 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Flebogamma DIF on isotoninen, jonka osmolaliteetti on 240–370 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primäärit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l

*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi reaktiona pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteille.

Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaari immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombosyyttimäärän korjaamiseen ennen leikkausta
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa; ks. 4.2)
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunipuutostilojen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Annos voidaan joutua määräämään potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Painoon perustuvaa annosta voidaan joutua muuttamaan, jos potilas on ali- tai ylipainoinen. Seuraavat annokset ovat vain ohjeellisia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Hoito-ohjelman avulla pitää saavuttaa IgG:n minimipitoisuus 6 g/l (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota) tai pitoisuus, joka on iänmukaisella normaalilla viitealueella. Hoidon aloittamisesta tasapainon (vakaan tilan IgG-pitoisuuden) saavuttamiseen menee 3–6 kuukautta. Suosituksen mukainen aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, minkä jälkeen annoksen pitää olla ainakin 0,2 g/kg annettuna kolmesta neljään viikon välein.

IgG:n minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi annoksen pitää olla suunnilleen 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, lääkettä annetaan 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuus pitää mitata ja arvioida infektiotapahtuman yhteydessä. Bakteri-infektiotapausten vähentämiseksi voi olla tarpeen lisätä annostusta ja tähdätä korkeampaan minimipitoisuuteen.

Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)

Suosituksen mukainen annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuus pitää mitata ja arvioida infektiotapahtuman yhteydessä. Annosta muutetaan tarpeen mukaan, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektioita vastaan. Annosta voi olla tarpeen suurentaa potilaille, joilla on pitkittynyt infektio, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun infektioita ei enää ilmaannu.

Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä. Tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan (voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat).

Kawasakin tauti

2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)

Aloituseros: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.

Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

Aloituseros: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Injektoiden tiheys
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Immunomodulaatio:</u>		
Primaari immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyyliisilyihappohoidon lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana

Pediatriset potilaat

Flebogamma DIF 100 mg/ml on vasta-aiheinen 0–2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Annostus lapsille ja nuorille (2–18 vuotta) ei poikkea aikuisten annostuksesta. Koska annostus kutakin indikaatiota kohden annetaan per ruumiinpaino, ja sitä yllä mainituissa tiloissa säädetään kliinisen tuloksen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Näyttöä annoksen muuttamisen tarpeellisuudesta ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jollei se ole kliinisesti aiheellista; ks. kohta 4.4.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, jollei se ole kliinisesti aiheellista; ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmistetta annetaan ensimmäisten 30 minuutin ajan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,01 ml/kg/min. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia ilmenee, antonopeutta pitää pienentää tai infuusio on lopetettava. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, annetaan 0,02 ml/kg/min infuusio seuraavien 30 minuutin ajan. Jos potilas taas sietää hoitoa, annetaan 0,04 ml/kg/min infuusio kolmansien 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää infuusiota hyvin, voidaan vähitellen nostaa infuusionopeutta 0,02 ml/kg/min 30 min välein maksiminopeuteen 0,08 ml/kg/min.

On raportoitu, että IVIg:n aiheuttamien haittavaikutusten tiheys nousee infuusionopeuden mukana. Infuusionopeuden tulisi olla hidas aloitusinfuusion aikana. Jos haittavaikutuksia ei esiinny, infuusionopeutta voidaan seuraavissa infuusioissa hitaasti nostaa maksiminopeuteen. Potilaille, jotka kokevat haittavaikutuksia suositellaan infuusionopeuden laskemista ja rajaamista 0,04 ml/kg/min maksiminopeuteen seuraavissa infuusioissa, tai IVIg:n antoa 5 % pitoisuutena (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).

Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja joille on kehittynyt IgA-vasta-aineita, sillä IgA:ta sisältävän valmisteen anto voi johtaa anafylaksiaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Yli 2-vuotiaalle perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyys fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, piteuden ja painon kehityksen viivästymistä). Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia. Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.

Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määrittämiseen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annettavan valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injisoimalla alussa ainetta hitaasti 0,01 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava sairaalassa ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten

haittavaikutusten oireet havaittaisiin. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään (ks. 4.5).

Jos haittavaikutuksia ilmenee, antonopeutta pitää pienentää tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutusten luonteesta ja vaikeusasteesta.

Infuusioreaktio

Tietyt haittavaikutukset (esim. päänsärky, kasvojen punoitus, vilunväristykset, myalgia, hengityksen vinkuminen, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja hypotensio) saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 annettuja infuusionopeutta koskevia suosituksia on noudatettava huolellisesti. Potilaita pitää tarkkailla huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusion annon ajan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin

- potilailta, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai, harvinaisissa tapauksissa, kun aiemmin käytetty ihmisen normaali immunoglobuliinivalmiste vaihdetaan toiseen valmisteeseen tai kun edellisestä infuusiosta on pitkä aika
- potilailta, joilla on hoitamaton infektio tai perussairautena krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia voi kehittyä potilaille

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on IgA-vasta-aineita
- jotka ovat sietäneet aiempaa hoitoa normaalilla ihmisen immunoglobuliinilla.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

Kliinisiä todisteita on saatu IVIg-hoidon ja tromboembolisten haittavaikutusten, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriöiden (halvaus mukaan lukien), keuhkoveritulpan ja syvälaskimotromboosin yhteydestä. Näiden arvellaan johtuvan veren viskositeetin lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskipotilaille. On oltava erityisen varovainen, kun IVIg-hoitoa ja infuusiota määrätään ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo tromboottisia riskitekijöitä (kuten korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, verisuonisairauksia tai verisuonitukoksia tai potilaille, joilla on hankittu tai peritty tromboositaipumus, liikkumattomina kauan olleille potilaille, vaikeasti hypovoleemisille potilaille ja potilaille, joilla on veren viskositeettia lisääviä sairauksia).

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten äkillistä vajaatoimintaa on raportoitu potilaille, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa riskitekijät, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt munuaisille haitalliset lääkevalmisteet tai yli 65 vuoden ikä, on tunnistettu.

Munuaisparametrit on arvioitava ennen IVIg-infuusiota, etenkin jos potilaalla katsotaan olevan mahdollisesti suurentunut äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, sekä uudelleen säännöllisin väliajoin. Potilaille, joilla on äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää

infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Vaikka munuaisten toimintahäiriöt ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta on yhdistetty useiden lisensoitujen IVIg-tuotteiden käyttöön, erilaisia apuaineita kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia sekä sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on epäsuhtaisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-tuotteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Flebogamma DIF ei sisällä sakkaroosia, maltoosia eikä glukoosia.

Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen. Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per mm³, etupäässä granulosityytisistä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

Potilaille, joilla esiintyy tällaisia oireita ja löydöksiä, on tehtävä perusteellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta muut meningiitin syyt voidaan sulkea pois.

Keskeyttämällä IVIg-hoito aseptinen meningiittioireyhtymä on saatu pysähtymään muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta.

IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyytioireiden varalta. (Ks. kohtaa 4.8.)

Neutropenia/leukopenia

IVIg-hoidon jälkeen on raportoitu neutrofiilien määrän tilapäistä vähenemistä ja/tai neutropenijaksuja, jotka ovat toisinaan vaikea-asteisia. Tällainen ilmenee tyypillisesti tuntien tai päivien kuluttua IVIg-annostuksesta ja häviää itsestään 7–14 päivän kuluessa.

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

IVIg-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa (keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio [TRALI]). TRALI ilmenee vaikeana hypoksiana, hengenahdistuksena, takypneana, syanoosina, kuumeena ja hypotensiona. TRALI:n oireet kehittyvät yleensä verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirrosta, usein 1–2 tunnin kuluessa. Tämän vuoksi IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava. Jos ilmenee keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, IVIg-infuusio on keskeytettävä heti. TRALI on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

Serologisten kokeiden häiriöt

Immunoglobuliinin annon jälkeen passiivisesti potilaan vereen siirtyneiden erilaisten vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen voi johtaa harhaanjohtaviin tuloksiin serologisissa kokeissa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasa-ainemäärittäyksiä, esim. suoraa antiglobuliinimäärittäystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on standardimenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja virusten inaktivoinnissa/poistossa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan, kuten ihmisen immuunivirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV), sekä vaipattomia viruksia vastaan, kuten hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavia kliinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien kanssa, ja niiden vasta-ainepitoisuudellakin lienee suuri merkitys virusturvallisuuden kannalta.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tarvittava annos saattaa kuitenkin edellyttää, että potilas saa enemmän kuin 1 injektiopullon.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa Flebogamma DIF 100 mg/ml -infuusioihin yhdistettiin enemmän mahdollisia haittatapahtumia verrattuna Flebogamma DIF 50 mg/ml -infuusioihin (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Potilaan elintoimintojen seuraamista suositellaan, kun Flebogamma DIF:ia annetaan pediatrisille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto voi heikentää elävien, heikennettyjen virusrokotusten, kuten tuhka-, vihuri- ja vesirokko- sekä sikotautirokotusten tehoa kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen. Tämän valmisteen annon jälkeen on odotettava kolme kuukautta, ennen kuin eläviä, heikennettyjä virusrokotuksia annetaan potilaalle. Tuhkarokon kohdalla tämä heikennys voi kestää jopa vuoden. Tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden tulisikin tarkistuttaa vasta-ainepitoisuutensa.

Loop-diureetit

Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

On odotettavissa, että samat yhteisvaikutukset kuin aikuisilla voi esiintyä pediatrisilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. IVIg-tuotteiden on osoitettu läpäisevän istukan, enenevässä määrin viimeisen kolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

Kliiniset kokeet immunoglobuliinilla esittävät, että haittavaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eräät Flebogamma DIF:iin liittyvät haittavaikutukset, kuten huimaus, saattavat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaiden, jotka kokevat haittavaikutuksia hoidon aikana, on odotettava kunnes nämä haittavaikutukset ovat hävinneet, ennen kuin he ajavat ajoneuvoja tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien aiheuttamia haittavaikutuksia ovat (esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä) (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, artralgia, verenpaineen aleneminen ja kohtalainen alaselkäkipu
- palautuvat hemolyttiset reaktiot, etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB, ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyttinen anemia
- (harvoin) äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmilla hoitokerroilla yliherkkä
- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (mukaan lukien ihon punahukka [lupus erythematosus cutaneus], jonka esiintymistiheys on tuntematon)
- (hyvin harvoin) tromboemبولiset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi
- (yksittäisissä tapauksissa) korjaantuva aseptinen meningiitti
- (yksittäisissä tapauksissa) seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- (yksittäisissä tapauksissa) keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI).

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Yleisempää haittavaikutusten esiintyvyyttä kliinisten tutkimusten yhteydessä, jotka todennäköisesti liittyvät infuusionopeuteen, on todettu (ks. kohta 4.2).

Alla olevassa taulukossa esitetään MedDRA-järjestelmän mukainen elinluokitus (SOC and Preferred Term Level).

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Turvallisuustietokannan tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, joissa Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteele altistuneita potilaita on yhteensä 160 (yhteensä 915 infuusiota)

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys potilasta kohden	Esiintyvyys infuusiota kohden
Infektiot	Influenssa, aseptinen meningiitti, virtsatieinfektio	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Bisytopenia, leukopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, rauhattomuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus, vapina	Yleinen	Melko harvinainen
	Radikulopatia, pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Silmät	Valonarkuus	Yleinen	Melko harvinainen
	Konjunktiviitti, makulopatia, näön sumentuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Vertigo	Yleinen	Melko harvinainen
	Korvasärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Sydän	Takykardia	Yleinen	Yleinen
	Syanoosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Yleinen	Yleinen
	Diastolinen hypertensio, hypertensio		
	Kasvojen punoitus, hematooma, lymfedeema, systolinen hypertensio, tromboosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityksen vinkuminen	Yleinen	Melko harvinainen
	Nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, takanielun limaisuuteen liittyvä yskä, sivuontelokipu, hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Oksentelu		
	Vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, ilmavaivat	Yleinen	Melko harvinainen

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys potilasta kohden	Esiintyvyys infuusiota kohden
	Epämukava tunne vatsassa, vatsan pullistuma, suun kuivuminen, verioksentelu	Melko harvinainen	
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina, ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	Akne, hiustenlähtö, ekkymoosi, eryteema, liikahikoilu, kämmenten eryteema, purppura	Melko harvinainen	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Selkäkipu, myalgia	Yleinen	Yleinen
	Epämukava tunne raajassa, lihaskouristukset, lihasjäykkyys, niskakipu, kipu raajassa		Melko harvinainen
	Artralgia, epämukava tunne lihaksissa ja luissa	Melko harvinainen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, kuumehorkka	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen	Melko harvinainen
	Epämukava tunne rinnassa, rintakipu, uupumus, kylmän tunne, infuusiokohdan reaktio, huonovointisuus, perifeerinen edeema, kipu		
	Hermostuneisuus, influenssan tapainen sairaus, infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kipu, yleisen fyysisen terveydentilan heikentyminen	Melko harvinainen	
Tutkimukset	Ruumiin lämpötilan nousu	Yleinen	Yleinen
	Diastolisen verenpaineen lasku, verenpaineen nousu, systolisen verenpaineen nousu, pulssin nopeutuminen		Melko harvinainen
	Systolisen verenpaineen lasku, hemoglobiinin lasku, pulssin hidastuminen, retikulosyyttimäärän kasvu	Melko harvinainen	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kontuusio	Yleinen	Melko harvinainen
	Infuusioon liittyvä reaktio	Melko harvinainen	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Useimmin raportoituja markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia valmisteen molempien pitoisuuksien myyntiluvan saannin jälkeen olivat rintakipu, punastuminen, noussut tai laskenut verenpaine, huonovointisuus, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, kuume, selkäkipu, päänsärky ja kylmänväreet.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuustulokset arvioitiin PID-tutkimuksessa mukana olleen neljän pediatriksen potilaan (≤ 17 vuoden ikäisen) ja ITP-tutkimuksessa mukana olleen 13 potilaan (3–16 vuoden ikäisen) kohdalla. Tällöin todettiin, että päänsärryn, kylmänväreiden, kuumeen, pahoinvoinnin, oksentelun, hypotension, sydämen lyöntitiheyden kiihtymisen ja selkävun osuus oli suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Yhdellä lapsella ilmoitettiin esiintyneen syanoosia, mutta aikuisilla sitä ei ole ilmoitettu esiintyneen. Pediatriksen potilaiden elintoimintojen arvioinnissa kliinisten tutkimusten yhteydessä ei todettu kliinisesti relevantteja säännönmukaisesti toistuvia muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin etenkin riskipotilailla, joita ovat iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vahvistettua tietoa Flebogamma DIF:in yliannostuksesta lapsilla ei ole. Yliannostus voi kuitenkin, niin kuin aikuisilla, johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin, kuten muillakin suonensisäisillä immunoglobuliineilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoserumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini laskimoannosteluun, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, joka on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa.

Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta saattavat palauttaa epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n tasot normaaleiksi.

Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia.

Flebogamma DIF:illä tehtiin kolme kliinistä tutkimusta, joista yksi oli primaarista immuunipuutosta sairastavien potilaiden korvaushoitotutkimus (sekä aikuisten että vähintään 6-vuotiaiden lasten) ja kaksi immunotrombositopenistä purppuraa sairastavien potilaiden immunomodulaatiotutkimusta (toinen aikuispotilailla ja toinen sekä aikuisilla että 3–16-vuotiaille lapsilla).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 66 potilasta (18,46 %, n = 24/130) Flebogamma DIF 100 mg/ml -infuusioihin yhdistettiin enemmän mahdollisia haittatapahtumia verrattuna Flebogamma DIF 50 mg/ml -infuusioihin (2,22 %, n = 3/135). Yhdellä tutkittavalla, jota hoidettiin Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteella, ilmeni kuitenkin lieviä päänsärkytapahtumia kaikkien infuusioiden yhteydessä, ja toisella potilaalla oli 2 kuumejaksoa kahden infuusion yhteydessä. On syytä huomioida, että nämä 2 tutkittavaa vaikuttivat tässä ryhmässä havaittuun suurempaan infuusioihin yhdistettyjen haittavaikutusten esiintymistiheyteen. Kummassakaan ryhmässä ei ollut muita tutkittavia, joilla oli enemmän kuin yhteen infuusioon liittyviä haittavaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi infuusion jälkeen biologisesti täysin käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa. Se jakautuu varsin nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaristen lihasaitioiden välillä saavutetaan noin 3-5 päivässä.

Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteen puoliintumisaika on noin 34–37 päivää. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole odotettavissa eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja hiirillä on tehty toksisuustutkimuksia yksittäisannoksilla. Flebogamma DIF:illä tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat enintään 2500 mg/kg, ei esiintynyt kuolleisuutta eikä valmisteella hoidetuilla eläimillä ilmennyt vahvistettuja, relevantteja haittavaikutuksia hengityselimissä, verenkierrossa tai keskushermostossa, mikä tukee Flebogamma DIF:in turvallisuutta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat kokeet sekä alkion ja sikiön toksisuuskokeet eivät ole mahdollisia toteuttaa vasta-aineinduktion ja vasta-ainetuotannon häiriöiden vuoksi. Valmisteen vaikutuksia vastasyntyneiden immuunijärjestelmään ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

D-sorbitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kaksi vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml, 100 ml tai 200 ml liuospullo (tyypin II lasia), jossa on korkki (klorobutyylimia).

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuksen tulee olla kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameaa tai sakkaantunutta liuosta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/006-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (0,5 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä.

0,5 g / 10 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (2,5 g, 5 g, 10 g ja 20 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä. Suurin IgA-sisältö on 50 mikrog/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI (5 g, 10 g, ja 20 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ripusta vetämällä tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (0,5 g ja 2,5 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Ripusta vetämällä tästä

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS** (5 g, 10 g ja 20 g)**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Flebogamma DIF, 100 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä.

IgA:n enimmäismäärä on 100 mikrogrammaa/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI (5 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 100 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

5 g / 50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ripusta vetämällä tästä
Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI (10 g ja 20 g)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuusioneste, liuos
Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ripusta vetämällä tästä
Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuusioneste, liuos Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia
3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään

Mitä Flebogamma DIF on

Flebogamma DIF sisältää normaalia ihmisen immunoglobuliinia, joka on ihmisen plasmasta (luovuttajilta saadun veren osasta) uutettua erittäin puhdistettua proteiinia. Tämä lääke kuuluu laskimoon annettavien immunoglobuliinien ryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään silloin, kun kehon puolustusjärjestelmä ei toimi kunnolla tautia vastaan.

Mihin Flebogamma DIF:ia käytetään

Aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joilla ei ole riittävästi vasta-aineita (Flebogamma DIF:ia käytetään korvaushoitona). Ryhmiä on kaksi:

- potilaat, joilla on synnynnäisesti heikentynyt kyky tai kyvyttömyys tuottaa immunoglobuliineja (primaarit immuunipuutosoireyhtymät) (ryhmä 1)
- potilaat, joilla on hankinnainen immuunipuutos (SID) ja vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus on < 4 g/l (ryhmä 2)

*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi reaktiona pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteille.

Aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joilla on tietty autoimmuunihäiriö (immuunimodulaatio). Ryhmiä on viisi:

- primaari immunotrombositopenia (ITP), tila, jossa verihiutaleiden lukumäärä veressä on huomattavasti pienentynyt. Verihiutaleet ovat tärkeä osa hyytymisprosessia, ja niiden lukumäärän pieneminen voi aiheuttaa ei-toivottuja verenvuotoja ja mustelmia. Valmistetta käytetään myös potilaille, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutaleiden lukumäärän normalistamiseen

- Guillain-Barrén oireyhtymä, jossa immuunijärjestelmä vahingoittaa hermoja ja estää niiden normaalia toimintaa
- Kawasakin tauti (tässä tapauksessa yhdessä asetyylisalisyylihappohoidon kanssa), joka on lapsilla esiintyvä tauti, jossa elimistön verisuonet (valtimot) laajenevat
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP), joka on harvinainen etenevä sairaus, joka aiheuttaa raajojen heikkoutta, tunnottomuutta ja kipua sekä uupumusta
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN), joka on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa hitaasti etenevää toispuoleista raajan heikkoutta ilman vaikutusta tuntoaistiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia

Älä käytä Flebogamma DIF:ia

- jos olet allerginen ihmisen normaalille immunoglobuliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos veressäsi ei ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliinia, tai veressäsi on vasta-aineita IgA-tyypin immunoglobuliineja vastaan
- jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi, joka on varsin harvinainen geneettinen tila, jossa fruktoosia hajottavaa entsyymiä ei tuoteta. Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä (ks. apuaineita koskevat erityiset varoitukset tämän kappaleen lopussa).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä normaalia useammin, kun:

- infuusionopeus on suuri
- jos saat Flebogamma DIF:ia ensimmäistä kertaa tai valmisteeseen on siirrytty toisesta ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg) -valmisteesta, tai viimeisestä infuusiosta on pitkä aika (esimerkiksi useita viikkoja). Sinua tarkkaillaan tiiviisti tunnin ajan infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä varsinkin, jollei Sinulla ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliineja veressäsi, tai jos Sinulle on kehittynyt IgA-vasta-aineita.

Riskipotilaat

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin muu vaiva ja/tai sairaus, koska seuranta vaaditaan potilailla, joilla on entuudestaan tromboottisia (verihyytymien muodostumisen) riskitekijöitä. Erityisen tärkeää on kertoa lääkärillesi, jos sinulla on:

- diabetes
- korkea verenpaine
- aikaisemmin ollut verisuonisairaus tai tromboosi
- ylipaino
- veren määrän laskua
- veren viskositeettia lisääviä sairauksia
- yli 65-vuoden ikä.

Munuaispotilaat

Jos sinulla on jokin munuaissairaus ja saat Flebogamma DIF:ia ensimmäistä kertaa, sinulla saattaa ilmetä munuaisongelmia.

Lääkäri huomioi riskitekijäsi ja ryhtyy tarvittaessa toimenpiteisiin, joita voivat olla esimerkiksi infuusionopeuden pienentäminen tai hoidon lopettaminen.

Vaikutukset verikokeisiin

Flebogamma DIF:in käytön jälkeen tiettyjen verikokeiden tulokset (serologiset kokeet) voivat häiriintyä tietyn ajan. Jos Sinusta otetaan verikoe Flebogamma DIF:in käytön jälkeen, kerro verikokeen ottajalle tai lääkärille, että olet saanut tätä lääkettä.

Turvallisuutta koskevat erityisvaroitukset

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, käytössä on menetelmiä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaisiin. Näitä ovat:

- veren- ja plasmanluovuttajien tarkka valitseminen, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia
- infektioiden ja virusten seulominen luovutuksista ja plasmapooleista
- veren ja plasman käsittelyyn sisältyvät virusten inaktivointi-/poistomenetelmät.

Varoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita infektioita.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiittivirus B ja hepatiittivirus C sekä sellaisia vaipattomia viruksia vastaan kuin hepatiittivirus A ja parvovirus B19.

Immunoglobuliineihin ei ole liittynyt hepatiitti A- tai parvovirus B19-infektioita mahdollisesti sen vuoksi, että valmiste sisältää suojaavia vasta-aineita näitä infektioita vastaan.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, lääkkeen nimi ja eränumero (mainittu etiketissä ja pakkauksessa ”Erä”-sanon jälkeen) kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Lapset ja nuoret

Elintoimintoja (kehon lämpötilaa, verenpainetta, sydämen lyöntitiheyttä ja hengitystiheyttä) on seurattava Flebogamma DIF -infuusion aikana.

Muut lääkevalmisteet ja Flebogamma DIF

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.
- Vaikutukset rokotteisiin: Flebogamma DIF saattaa alentaa tiettytyyppisten rokotteiden (elävien heikennettyjen virusrokotteiden) tehoa. Tuhka-, vihuri- ja vesirokkotapauksissa on odotettava korkeintaan 3 kuukautta tämän lääkkeen antamisen jälkeen ja ennen kuin näitä rokotteita annetaan. Sikotautitapauksissa on odotettava korkeintaan 1 vuosi.

- Vältä nesteen poistumista elimistöstä lisäävien lääkkeiden (loop-diureetit) käyttöä Flebogamma DIF -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potilailla saattaa esiintyä hoidon aikana reaktioita (esim. huimausta tai pahoinvointia), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Flebogamma DIF sisältää sorbitolia

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Jos sinulla on todettu intoleranssi joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Yli 2-vuotiaille perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani reaktio fruktoosia sisältäville ruoille, johon saattaa liittyä seuraavia oireita: oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä. Potilaat on siksi tutkittava perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireiden varalta ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.

Flebogamma DIF sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n ja 200 ml:n injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 29,41 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 400 ml:n injektiopullo. Tämä vastaa 1,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Tarvittava annos saattaa kuitenkin edellyttää, että potilas saa enemmän kuin 1 injektiopullon.

3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään

Flebogamma DIF annetaan pistoksena suoneen (laskimoannostelu). Toimenpide voidaan tehdä itse, jos hoitohenkilökunta on opettanut menetelmän. Infuusio on valmistettava täsmälleen opastetulla tavalla, jotta estetään bakteerien pääsy suoneen. Älä koskaan anna pistosta yksin; vastuullisen aikuisen henkilön on aina oltava läsnä.

Saamasi annosmäärä riippuu taudistasi ja painostasi. Lääkärisi määrittää annoksen (katso kohtaa ”Ohjeita hoitoalan ammattilaisille” tämän selosteen lopussa).

Flebogamma DIF-infuusio annetaan aluksi hitaasti (0,01–0,02 ml/kg/min). Jos olosi on hyvä, lääkäri voi vähitellen lisätä infuusionopeutta (enintään nopeuteen 0,1 mg/kg/min).

Käyttö yli 2-vuotiaille lapsille

Lapsille annettavan annoksen ei katsota eroavan aikuisen annoksesta, koska se annetaan lapsen sairauden ja ruumiinpainon mukaan.

Jos käytät enemmän Flebogamma DIF:ia kuin sinun pitäisi

Jos saat Flebogamma DIF:ia enemmän kuin pitäisi, kehosi voi saada liikaa nestettä. Tämä voi tapahtua varsinkin jos olet riskipotilas eli iäkäs potilas tai sydämen tai munuaisten toimintahäiriöistä kärsivä potilas. Kerro tästä lääkärillesi välittömästi.

Jos unohtat käyttää Flebogamma DIF:ia

Kerro heti lääkäriillesi tai apteekkiin ja noudata saamiasi ohjeita.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Harvoissa ja yksittäisissä tapauksissa seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu immunoglobuliinivalmisteilla. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista infuusion aikana tai sen jälkeen:**

- äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki (jonka merkkejä ovat ihottuma, hypotensio, sydämen tykytykset, hengityksen pihinä, yskä, aivastelu ja hengitysvaikeudet), vaikka et olisi ollut aiemmilla hoitokerroilla yliherkkä
- ohimenevä ei-tarttuva aivokalvontulehdus (jonka merkkejä ovat päänsärky, valon pelko tai sietokyvyttömyys, niskan jäykkyys)
- veren punasolujen määrän ohimenevä väheneminen (ohimenevä hemolyyttinen anemia/hemolyysi)
- ohimenevät ihoreaktiot (ihoon liittyvät haittavaikutukset)
- seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (munuaisten toimintaa mittaava testi) ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta (jonka merkkejä ovat alaselkäkipu, väsymys, vähentynyt virtsamäärä)
- tromboemoliset reaktiot, kuten myokardiaalinen infarkti (tiukka puristus rinnan ympärillä ja tunne kuin sydämesi löisi liian nopeasti), halvaus (lihasheikkous kasvoissa, käsivarressa tai jalassa, puhevaikeudet tai vaikeus ymmärtää toisten puhetta), pulmonaarinen embolia (hengästyneisyys, rintakipu ja väsymys) ja syvä laskimotromboosi (kipu ja turvotus raajassa)
- keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI), joka aiheuttaa hypoksiaa (hapenpuutetta), hengenahdistusta (hengitysvaikeutta), takypneaa (hengityksen nopeutumista), syanoosia (hapenpuutetta veressä), kuumetta ja verenpaineen laskua.

Muut haittavaikutukset:

Yleinen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 10:stä):

- päänsärky
- kuume (ruumiin lämpötilan kohoaminen)
- takykardia (sydämen toiminnan nopeutuminen)
- hypotensio (alhainen verenpaine).

Melko harvinainen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 100:sta):

- keuhkoputkentulehdus
- nenänielutulehdus
- heitehuimaus (matkapahoinvointi)
- hypertensio (korkea verenpaine)
- verenpaineen nousu
- hengityksen vinkuminen
- limaa tuottava yskä
- vatsakipu (ylävatsakipu)
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- nokkosihottuma
- kutina

- ihottuma
- selkäkipu
- myalgia (lihaskipu)
- artralgia (nivelkipu)
- kuumehorkka (kuumeseen liittyvät kylmänväreet) tai kylmänväreet
- kipu
- injektiokohdan reaktio
- positiivinen Coombsin koe
- verenpaineen lasku.

Harvinainen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 1 000:sta):

- yliherkkyys
- poikkeava käytös
- migreeni
- verenpaineen vaihtelu
- kasvojen punoitus
- yskä
- astma
- hengenahdistus (hengitysvaikeus)
- nenäverenvuoto
- epämukava tunne nenässä
- kurkunpään kipu
- kosketusihottuma
- liikahikoilu
- ihottuma
- lihaskouristukset
- niskakipu
- kipu raajassa
- virtsaumpi
- astenia (voimattomuus)
- rintakipu
- infuusiokohdan reaktiot (punoitus, vuotaminen suonen ulkopuolelle, tulehdus, kipu)
- injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien injektiokohdan edeema, kipu, kutina ja turvotus)
- raajojen turvotus
- alaniiniaminotransferaasin (eräs maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen
- laitteen siirtyminen pois paikaltaan.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla päänsärkyä, kuumetta, sykkeen nousua ja alhaista verenpainetta havaittiin esiintyvän yleisemmin kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä tai pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.).

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sakkaantunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Flebogamma DIF sisältää

- Vaikuttava aine on ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg). Yksi millilitra sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia, josta vähintään 97 % on IgG:tä.

Yksi 10 ml pullo sisältää: 0,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 50 ml pullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 400 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n alaluokkien prosenttipitoisuudet ovat noin 66,6 % IgG₁, 28,5 % IgG₂, 2,7 % IgG₃ ja 2,2 % IgG₄. Se sisältää vähäisen määrän IgA:ta (alle 50 mikrogrammaa/ml).

- Muut aineet ovat sorbitoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. lisätietoja aineista kohdasta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Flebogamma DIF on infuusioneste, liuos. Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Flebogamma DIF toimitetaan 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml ja 20 g/400 ml annoksina.

Pakkauskoko on yksi pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/

LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +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

Puh/Tel: +46 8 441 89 50

FR

Grifols France
Tel: +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

UK

Grifols UK Ltd.
Tel: +44 845 2413090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille (ks. lisätietoja kohdasta 3):

Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa riippuvat käyttöaiheesta.

Annosta on mahdollisesti yksilöllistettävä jokaiselle potilaalle kliinisen vasteen mukaan. Painoon perustuvaa annosta voidaan joutua muuttamaan, jos potilas on ali- tai ylipainoinen. Seuraavat annostukset ovat vain ohjeellisia.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Injektioiden tiheys
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloitussuositus: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Immunomodulaatio:</u>		
Primaari immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyylihalisyyliliappohoidon lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloitussuositus: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloitussuositus: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana

Flebogamma DIF annetaan 30 minuutin laskimoinfuusiona aloitusnopeudella 0,01–0,02 ml/kg/min. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, infuusionopeutta voidaan vähitellen lisätä maksiminopeuteen 0,1 ml/kg/min.

Kroonisille ITP-potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa saavutettiin verihiutaleiden mediaanitason merkittävää kasvua (64 000/ μ l), vaikka normaaleja tasoja ei saavutettukaan.

Pediatriset potilaat

Koska kuhunkin käyttöön tarkoitettu annos annetaan ruumiinpainon mukaan ja sitä säädetään vallitsevaan tilaan, lapsille annettavan annoksen ei katsota eroavan aikuisen annoksesta.

Yhteensopimattomuudet

Flebogamma DIF:ia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden tai laskimoon annettavien liuosten kanssa, ja se tulee antaa erillisellä nesteensiirtoletkulla.

Erityisvaroitukset

Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Lääkevalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

Yli 2-vuotiaille perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyyttä fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä).

Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.

Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.

Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määrittämiseen.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Käsittely- ja hävittämisohjeet

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 °C) ennen käyttöä.

Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opalisoiiva. Älä käytä Flebogamma DIF:ia, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sakkaantunut.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuusioneste, liuos Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia
3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään

Mitä Flebogamma DIF on

Flebogamma DIF sisältää normaalia ihmisen immunoglobuliinia, joka on ihmisen plasmasta (luovuttajilta saadun veren osasta) uutettua erittäin puhdistettua proteiinia. Tämä lääke kuuluu laskimoon annettavien immunoglobuliinien ryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään silloin, kun kehon puolustusjärjestelmä ei toimi kunnolla tautia vastaan.

Mihin Flebogamma DIF:ia käytetään

Aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joilla ei ole riittävästi vasta-aineita (Flebogamma DIF:ia käytetään korvaushoitona). Ryhmiä on kaksi:

- potilaat, joilla on synnynnäisesti heikentynyt kyky tai kyvyttömyys tuottaa immunoglobuliineja (primaarit immuunipuutosoireyhtymät) (ryhmä 1)
- potilaat, joilla on hankinnainen immuunipuutos (SID) ja vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus on < 4 g/l (ryhmä 2)

*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi reaktiona pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteille.

Aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joilla on tietty autoimmuunihäiriö (immuunimodulaatio). Ryhmiä on viisi:

- primaari immunotrombositopenia (ITP), tila, jossa verihiutaleiden lukumäärä veressä on huomattavasti pienentynyt. Verihiutaleet ovat tärkeä osa hyytymisprosessia, ja niiden lukumäärän pieneneminen voi aiheuttaa ei-toivottuja verenvuotoja ja mustelmia. Valmistetta käytetään myös potilaille, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutaleiden lukumäärän normalistamiseen

- Guillain-Barrén oireyhtymä, jossa immuunijärjestelmä vahingoittaa hermoja ja estää niiden normaalia toimintaa
- Kawasakin tauti (tässä tapauksessa yhdessä asetyylisalisyylihappohoidon kanssa), joka on lapsilla esiintyvä tauti, jossa elimistön verisuonet (valtimot) laajenevat
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP), joka on harvinainen etenevä sairaus, joka aiheuttaa raajojen heikkoutta, tunnottomuutta ja kipua sekä uupumusta
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN), joka on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa hitaasti etenevää toispuoleista raajan heikkoutta ilman vaikutusta tuntoaistiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia

Älä käytä Flebogamma DIF:ia

- jos olet allerginen ihmisen normaalille immunoglobuliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos veressäsi ei ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliinia, tai veressäsi on vasta-aineita IgA-tyypin immunoglobuliineja vastaan
- jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi, joka on varsin harvinainen geneettinen tila, jossa fruktoosia hajottavaa entsyymiä ei tuoteta. Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä (ks. apuaineita koskevat erityiset varoitukset tämän kappaleen lopussa).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Flebogamma DIF:ia.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä normaalia useammin, kun:

- infuusionopeus on suuri
- jos saat Flebogamma DIF:ia ensimmäistä kertaa tai valmisteeseen on siirrytty toisesta ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg) -valmisteesta tai viimeisestä infuusiosta on pitkä aika (esimerkiksi useita viikkoja). Sinua tarkkaillaan tiiviisti tunnin ajan infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä varsinkin, jollei Sinulla ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliineja veressäsi, tai jos Sinulle on kehittynyt IgA-vasta-aineita.

Riskipotilaat

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin muu vaiva ja/tai sairaus, koska seuranta vaaditaan potilailla, joilla on entuudestaan tromboottisia (verihyytymien muodostumiseen liittyviä) riskitekijöitä. Erityisen tärkeää on kertoa lääkärillesi, jos sinulla on:

- diabetes
- korkea verenpaine
- aikaisemmin ollut verisuonisairaus tai tromboosi
- ylipaino
- veren määrän laskua
- veren viskositeettia lisääviä sairauksia
- yli 65 vuoden ikä.

Munuaispotilaat

Jos sinulla on jokin munuaissairaus ja saat Flebogamma DIF:ia ensimmäistä kertaa, sinulla saattaa ilmetä munuaisongelmia.

Lääkäri huomioi riskitekijäsi ja ryhtyy tarvittaessa toimenpiteisiin, joita voivat olla esimerkiksi infuusionopeuden pienentäminen tai hoidon lopettaminen.

Vaikutukset verikokeisiin

Flebogamma DIF:in käytön jälkeen tiettyjen verikokeiden tulokset (serologiset kokeet) voivat häiriintyä tietyn ajan. Jos Sinusta otetaan verikoe Flebogamma DIF:in käytön jälkeen, kerro verikokeen ottajalle tai lääkärille, että olet saanut tätä lääkettä.

Turvallisuutta koskevat erityisvaroitukset

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, käytössä on menetelmiä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaisiin. Näitä ovat:

- veren- ja plasmanluovuttajien tarkka valitseminen, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia
- infektioiden ja virusten seulominen luovutuksista ja plasmapooleista
- veren ja plasman käsittelyyn sisältyvät virusten inaktivointi-/poistomenetelmät.

Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita infektioita.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiittivirus B ja hepatiittivirus C sekä sellaisia vaipattomia viruksia vastaan kuin hepatiittivirus A ja parvovirus B19.

Immunoglobuliineihin ei ole liittynyt hepatiitti A- tai parvovirus B19-infektioita mahdollisesti sen vuoksi, että valmiste sisältää suojaavia vasta-aineita näitä infektioita vastaan.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, lääkkeen nimi ja eränumero (mainittu etiketissä ja pakkauksessa ”Erä”-sanon jälkeen) kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Lapset ja nuoret

Elintoimintoja (kehon lämpötilaa, verenpainetta, sydämen lyöntitiheyttä ja hengitystiheyttä) on seurattava Flebogamma DIF -infuusion aikana.

Muut lääkevalmisteet ja Flebogamma DIF

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.
- Vaikutukset rokotteisiin: Flebogamma DIF saattaa alentaa tiettytyyppisten rokotteiden (elävien heikennettyjen virusrokotteiden) tehoa. Tuhka-, vihuri- ja vesirokkotapauksissa on odotettava korkeintaan 3 kuukautta tämän lääkkeen antamisen jälkeen ja ennen kuin näitä rokotteita annetaan. Sikotautitapauksissa on odotettava korkeintaan 1 vuosi.

- Vältä nesteen poistumista elimistöstä lisäävien lääkkeiden (loop-diureetit) käyttöä Flebogamma DIF -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potilailla saattaa esiintyä hoidon aikana reaktioita (esim. huimausta tai pahoinvointia), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Flebogamma DIF sisältää sorbitolia

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Jos sinulla on todettu intoleranssi joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Yli 2-vuotiaille perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani reaktio fruktoosia sisältäville ruoille, johon saattaa liittyä seuraavia oireita: oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä. Potilaat on siksi tutkittava perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireiden varalta ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.

Flebogamma DIF sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tarvittava annos saattaa kuitenkin edellyttää, että potilas saa enemmän kuin 1 injektiopullon.

3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään

Flebogamma DIF annetaan pistoksena suoneen (laskimoannostelu). Toimenpide voidaan tehdä itse, jos hoitohenkilökunta on opettanut menetelmän. Infuusio on valmisteltava täsmälleen opastetulla tavalla, jotta estetään bakteerien pääsy suoneen. Älä koskaan anna pistosta yksin; vastuullisen aikuisen henkilön on aina oltava läsnä.

Saamasi annosmäärä riippuu taudistasi ja painostasi. Lääkärisi määrittää annoksen (katso kohtaa ”Ohjeita hoitoalan ammattilaisille” tämän selosteen lopussa).

Flebogamma DIF-infuusio annetaan aluksi hitaasti (0,01 ml/kg/min). Jos olosi on hyvä, lääkäri voi vähitellen lisätä infuusionopeutta (enintään nopeuteen 0,08 ml/kg/min).

Käyttö yli 2-vuotiaille lapsille

Lapsille annettavan annoksen ei katsota eroavan aikuisen annoksesta, koska se annetaan lapsen sairauden ja ruumiinpainon mukaan.

Jos käytät enemmän Flebogamma DIF:ia kuin sinun pitäisi

Jos saat Flebogamma DIF:ia enemmän kuin pitäisi, kehosi voi saada liikaa nestettä. Tämä voi tapahtua varsinkin jos olet riskipotilas, eli iäkäs potilas tai sydämen tai munuaisten toimintahäiriöistä kärsivä potilas. Kerro tästä lääkärillesi välittömästi.

Jos unohdat käyttää Flebogamma DIF:ia

Kerro heti lääkärillesi tai apteekkiin ja noudata saamiasi ohjeita.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Harvoissa ja yksittäisissä tapauksissa seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu immunoglobuliinivalmisteilla. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista infuusion aikana tai sen jälkeen:**

- äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki (jonka merkkejä ovat ihottuma, hypotensio, sydämen tykytykset, hengityksen pihinä, yskä, aivastelu ja hengitysvaikeudet), vaikka et olisi ollut aiemmilla hoitokerroilla yliherkkä
- ohimenevä ei-tarttuva aivokalvontulehdus (jonka merkkejä ovat päänsärky, valon pelko tai tietokyvyyttömyys, niskan jäykkyys)
- veren punasolujen määrän ohimenevä väheneminen (ohimenevä hemolyyttinen anemia/hemolyysi)
- ohimenevät ihoreaktiot (ihoon liittyvät haittavaikutukset)
- seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (munuaisten toimintaa mittaava testi) ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta (jonka merkkejä ovat alaselkäkipu, väsymys, vähentynyt virtsamäärä)
- tromboemboliset reaktiot, kuten myokardiaalinen infarkti (tiukka puristus rinnan ympärillä ja tunne kuin sydämesi löisi liian nopeasti), halvaus (lihaseikkous kasvoissa, käsivarressa tai jalassa, puhevaikeudet tai vaikeus ymmärtää toisten puhetta), pulmonaarinen embolia (hengästyneisyys, rintakipu ja väsymys) ja syvä laskimotromboosi (kipu ja turvotus raajassa)
- keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI), joka aiheuttaa hypoksiaa (hapenpuutetta), hengenahdistusta (hengitysvaikeutta), takypneaa (hengityksen nopeutumista), syanoosia (hapenpuutetta veressä), kuumetta ja verenpaineen laskua.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammin kuin yhden infuusion yhteydessä 10:stä)

- päänsärky.

Yleinen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 10:stä)

- takykardia (sydämen toiminnan nopeutuminen)
- hypotensio (alhainen verenpaine)
- kuume (ruumiin lämpötilan kohoaminen)
- kuumehorkka (kuumeseen liittyvät kylmänväreet)
- pahoinvointi
- oksentelu
- selkäkipu
- myalgia (lihaskipu).

Melko harvinainen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 100:sta)

- yliherkkyys
- influenssa (flunssa)
- heitehuimaus (matkapahoinvointi)
- vapina
- valoherkkyys (silmien yliherkkyys valolle)
- kiertohuimaus
- hypertensio (korkea verenpaine)
- hengityksen vinkuminen
- vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu)

- ripuli
- ilmavaivat
- kutina
- ihottuma
- epämukava tunne raajassa
- lihaskouristukset tai lihasjäykkyys
- niskakipu
- kipu raajassa
- epämukava tunne rinnassa / rintakipu
- väsymys
- palelu
- huonovointisuus
- raajojen turvotus
- sydämen lyöntitiheyden kiihtyminen
- ruhje
- virtsatietulehdus
- aseptinen meningiitti (ei-tarttuva aivokalvontulehdus)
- punasolujen ja valkosolujen lukumäärän pieneneminen
- anoreksia (ruokahalun menetys)
- unettomuus
- radikulaari-syndrooma (niska- tai selkäkipu ja muita oireita, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, ja heikkous käsissä tai jaloissa)
- vasovagaalinen synkopee (väliaikainen tajunnan menetys)
- konjunktiviitti (silmien sidekalvon tulehdus)
- makulopatia (silmän verkkokalvon makulan sairaus)
- näön sumentuminen
- korvasärky
- syanoosi (ihon sinerrys)
- verenpaineen nousu tai lasku
- kasvojen punoitus
- verenpurkauma
- veritulppa
- lymfedeema (imunesteturvotus)
- hengenahdistus (hengitysvaikeus)
- nenäverenvuoto
- nenän takaosan eritteen valuminen nieluun
- sivuontelokipu
- takanielun limaisuuteen liittyvä yskä
- epämukava tunne vatsassa ja vatsan pullistuma
- suun kuivuminen
- veren oksentaminen
- akne
- hiustenlähtö
- liikahikoilu
- ekkymoosi (laaja verenpurkauma ihossa)
- eryteema (ihon punoitus)
- artralgia (nivelkipu)
- epämukava tunne lihaksissa ja luissa
- infuusiosta johtuva reaktio ja infuusiokohdan reaktio (mukaan lukien infuusiokohdan eryteema ja infuusiokohdan kipu)
- hermostuneisuus (rauhattomuus)
- influenssan tapainen tauti
- yleisen fyysisen terveydentilan heikentyminen
- hemoglobiinin lasku
- retikulosyyttimäärän kasvu
- sydämen lyöntitiheyden hidastuminen.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla päänsärkyä, kylmänväreitä, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, alhaista verenpainetta, sykkeen nousua ja selkäkipua havaittiin esiintyvän yleisemmin kuin aikuisilla. Yhdelle lapselle ilmoitettiin kehittyneen syanoosi (hapenpuute veressä), mutta sitä ei havaittu yhdeltäkään aikuiselta.

Haittavaikutukset voivat vähentyä Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmisteeseen vaihtamalla. Jos saat pahoja haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä tai pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.).

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos on samea tai sakkaantunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Flebogamma DIF sisältää

- Vaikuttava aine on ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg). Yksi millilitra sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia, josta vähintään 97 % on IgG:tä.

Yksi 50 mg pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 mg pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 mg pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n alaluokkien prosenttipitoisuudet ovat noin 66,6 % IgG₁, 27,9 % IgG₂, 3,0 % IgG₃ ja 2,5 % IgG₄. Se sisältää vähäisen määrän IgA:ta (alle 100 mikrogrammaa/ml).

- Muut aineet ovat sorbitoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. lisätietoja aineista kohdasta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Flebogamma DIF on infuusioneste, liuos. Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Flebogamma DIF toimitetaan 5 g/50 ml, 10 g/100 ml ja 20 g/200 ml annoksina. Pakkauskoko on yksi pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +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
Puh/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

UK
Grifols UK Ltd.
Tel: +44 845 2413090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille (ks. lisätietoja kohdasta 3):

Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa riippuvat käyttöaiheesta.

Annosta on mahdollisesti yksilöllistettävä jokaiselle potilaalle kliinisen vasteen mukaan. Painoon perustuvaa annosta voidaan joutua muuttamaan, jos potilas on ali- tai ylipainoinen. Seuraavat annostukset ovat vain ohjeellisia.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Injektioiden tiheys
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Immunomodulaatio:</u>		
Primaari immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyyliisalisyylihappohoidon lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana

Flebogamma DIF annetaan 30 minuutin laskimoinfuusiona aloitusnopeudella 0,01 ml/kg/min. Jos potilas sietää hoitoa, annetaan 0,02 ml/kg/min infuusio seuraavien 30 minuutin ajan. Jos potilas taas sietää hoitoa, annetaan 0,04 ml/kg/min infuusio kolmansien 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää infuusiota hyvin, voidaan vähitellen nostaa infuusionopeutta 0,02 ml/kg/min 30 min välein maksiminopeuteen 0,08 ml/kg/min.

On raportoitu, että IVIg:n haittavaikutustiheys lisääntyy infuusiotiheyden mukaan. Infuusionopeuden on oltava hidas aloitusinfuusioiden aikana. Jos haittavaikutuksia ei esiinny, seuraavien infuusioiden nopeutta voidaan hitaasti nostaa maksiminopeuteen. Potilaille, joilla esiintyy haittavaikutuksia, suositellaan seuraavien infuusioiden infuusionopeuden laskemista ja maksiminopeuden rajoittamista 0,04 ml/kg/min, tai IVIg:n antamista 5 % pitoisuutena.

Pediatriset potilaat

Koska kuhunkin käyttöön tarkoitettu annos annetaan ruumiinpainon mukaan ja sitä säädetään vallitsevaan tilaan, lapsille annettavan annoksen ei katsota eroavan aikuisen annoksesta.

Yhteensopimattomuudet

Flebogamma DIF:ia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden tai laskimoon annettavien liuosten kanssa, ja se tulee antaa erillisellä nesteensiirtoletkulla.

Erityisvaroitukset

Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Lääkevalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

Yli 2-vuotiaille perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyys fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä).

Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.

Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.

Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määritykseen.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

Käsittely- ja hävittämisohjeet

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 °C) ennen käyttöä.

Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä Flebogamma DIF:ia, jos huomaat, että liuos on samea tai sakkaantunut.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.