

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Üks ml sisaldab:

Inimese normaalimmunoglobuliin50 mg
(puhtusaste vähemalt 97% IgG-d)

Iga 10 ml viaal sisaldab 0,5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 50 ml viaal sisaldab 2,5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 100 ml viaal sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 200 ml viaal sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 400 ml viaal sisaldab 20 g inimese normaalimmunoglobuliini

IgG alaliikide osakaal (ligikaudused väärtused):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Minimaalne leetritevastane IgG on 4,5 RÜ/ml.

IgA maksimaalne sisaldus on 50 mikrogrammi/ml.

Toodetud inimdoonorite plasmast.

Taedaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml sisaldab 50 mg D-sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Lahus on läbipaistev või veidi opalestseeruv ja värvitu või kergelt kollakas.

Flebogamma DIF on isotooniline, osmolaalsus on 240 kuni 370 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (2...18 aastased) järgnevate seisundite korral:

- antikehade tootmise häirega primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid;
- sekundaarsed immuunpuudulikkused raskete või korduvate infektsioonidega patsientidel, kellel ei ole olnud antimikroobne ravi efektiivne ning on kas **tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus*** või seerumi IgG sisaldus < 4 g/l.

* Tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF) = IgG antikeha tiiter ei tõuse vähemalt kahekordseks pneumokoki antigeeni polüsahhariid- ja polüpeptiid vaktsiinide suhtes

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika vastuvõtlikel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastat), kelle aktiivne immuniseerimine on vastunäidustatud või mittesoovitav.

Tuleb võtta arvesse ka ametlikke soovitusi inimese immunoglobuliini intravenoosseks kasutamiseks leetrite kokkupuute-eelseks/-järgseks profülaktikaks ja aktiivseks immuniseerimiseks.

Immunomodulatsioon täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastased) järgnevate seisundite korral:

- primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP) suure veritsusriskiga patsientidel või trombotsüütide arvu korrigeerimiseks enne operatsioone;
- Guillaini-Barré sündroom;
- Kawasaki tõbi (koos atsetüülsalitsüülhappega, vt 4.2);
- krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia;
- multifokaalne motoorne neuropaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustamine IVIg-ga ja selle jälgimine peab toimuma immuunsüsteemi häirete ravis kogunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Sõltuvalt kliinilisest tulemusest võib osutada vajalikuks annuse individuaalne kohandamine igale patsiendile. Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib osutada vajalikuks kehakaalul põhinevat annust muuta. Alltoodud annustusskeemid on toodud suunisena.

Asendusravi primaarsete immuunpuudulikkuse sündroomide korral

Annustamisskeem peab tagama IgG madalaima püsikontsentratsiooni vähemalt 6 g/l või populatsiooni vanuse normaalses referentsvahemikus (mõõdetud enne järgmist infusiooni).

Tasakaalukontsentratsiooni (stabiilses olekus IgG sisaldused) saavutamiseks kulub ravi algusest 3...6 kuud. Alustamiseks on soovitatav ühekordne annus 0,4...0,8 g/kg, seejärel 0,2 g/kg iga 3...4 nädala järel.

IgG madalaima püsikontsentratsiooni 6 g/l saavutamiseks vajalik annus on 0,2...0,8 g/kg kuus. Annustamisintervall pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist on kolm kuni neli nädalat.

IgG madalaim püsikontsentratsioon tuleb määrata ja hinnata vastavalt infektsioonide sagedusele. Bakteriaalsete infektsioonide määra vähendamiseks võib olla vajalik annuse suurendamine ja kõrgema püsikontsentratsiooni saavutamine.

Asendusravi sekundaarsete immuunpuudulikkuste korral (määratletud lõigus 4.1)

Soovitatav annus on 0,2...0,4 g/kg iga 3...4 nädala järel.

IgG madalaimaid kontsentratsioone tuleb mõõta ja hinnata seoses infektsioonide esinemissagedusega. Vajadusel tuleb infektsioonide vastu optimaalse kaitse saavutamiseks annust kohandada, püsiva infektsiooniga patsientidel võib olla vajalik annust suurendada; kui patsient püsib infektsioonivaba, võib kaaluda annuse vähendamist.

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika

Kokkupuutejärgne profülaktika

Kui vastuvõtlik patsient on leetritega kokku puutunud, tuleb annus 0,4 g/kg manustada niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul kokkupuutejärgselt peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 2 nädalaks. Sisaldust seerumis tuleb kontrollida iga 2 nädala järel ja dokumenteerida. Sisalduse säilitamiseks seerumis > 240 mRÜ/ml võib olla vajalik kordusannus 0,4 g/kg, mida võib korrata üks kord 2 nädala pärast.

Kui primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsient on leetritega kokku puutunud ja saab regulaarselt IVIg infusioone, tuleb kaaluda talle niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul kokkupuutest IVIg lisaannuse manustamist. Annus 0,4 g/kg peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 2 nädalaks.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Kui primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsiendil on oht ka edaspidi leetritega kokku puutuda ja ta saab iga 3...4 nädala järel IVIg säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral tasemeni 0,53 g/kg. See peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 22 päevaks pärast infusiooni.

Immunomodulatsioon järgmistel juhtudel:

Primaarne immuunne trombotsütopeenia

Võimalikud on kaks alternatiivset raviskeemi:

- 0,8...1,0 g/kg manustatakse 1. päeval, annust võib korrata ühekordselt kolme päeva jooksul;
- 0,4 g/kg manustatakse ööpäevas 2...5 päeva vältel. Retsidiivi tekkel võib ravi korrata.

Guillaini-Barré sündroom

0,4 g/kg/ööpäevas viie päeva jooksul (retsidiivi korral võib annustamist korrata).

Kawasaki tõbi

2,0 g/kg tuleb manustada ühekordse annusena. Patsiendid peavad samaaegselt saama ravi atsetüülsalitsüülhappega.

Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia

Algannus: 2 g/kg jagatuna 2...5 järjestikuse päeva peale.

Säilitusannused: 1 g/kg 1...2 järjestikuse päeva jooksul iga 3 nädala järel.

Pärast iga tsüklit tuleb hinnata ravitoimet; kui 6 kuu jooksul ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab arst otsustama ravi pikaajalise jätkamise üle olenevalt patsiendi ravivastusest ja ravivastusest säilitusravile. Olenevalt haiguse individuaalsest kulust võib osutada vajalikuks annustamist ja intervalle kohandada.

Multifokaalne motoorne neuropaatia

Algannus: 2 g/kg jagatuna 2...5 järjestikuse päeva peale.

Säilitusannus: 1 g/kg iga 2 kuni 4 nädala järel või 2 g/kg iga 4 kuni 8 nädala järel.

Pärast iga tsükli tuleb hinnata ravitoimet; kui 6 kuu jooksul ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab arst otsustama ravi pikaajalise jätkamise üle olenevalt patsiendi ravivastusest ja ravivastusest säilitusravile. Olenevalt haiguse individuaalsest kulust võib osutuda vajalikuks annustamist ja intervallide kohandada.

Annusesoovitused on kokkuvõtlikult välja toodud järgnevas tabelis:

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
<u>Asendusravi:</u>		
Primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid	Algannus: 0,4...0,8 g/kg Säilitusannus: 0,2...0,8 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
Sekundaarsed immuunpuudulikkused (määratletud lõigus 4.1)	0,2...0,4 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
<u>Leetrite kokkupuute-eelne/järgne profülaktika:</u>		
Kokkupuutejärgne profülaktika vastuvõtlikel patsientidel	0,4 g/kg	Niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul, võib korrata üks kord 2 nädala järel, et tagada leetrite antikehade sisaldus seerumis > 240 mRÜ/ml
Kokkupuutejärgne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,4 g/kg	Lisaks säilitusravile manustada lisaannusena 6 päeva jooksul alates kokkupuutest
Kokkupuute-eelne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,53 g/kg	Kui patsient saab iga 3...4 nädala järel säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral vähemalt tasemeni 0,53 g/kg
<u>Immunomodulatsioon:</u>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või 0,4 g/kg ööpäevas	esimesel päeval, tõenäoliselt on vaja 1 kord korrata järgneva 3 päeva jooksul 2...5 ööpäeva jooksul
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 ööpäeva jooksul
Kawasaki tõbi	2 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg	jagatud annustena 2...5 päeva jooksul iga 3 nädala järel jagatud annustena 1...2 päeva jooksul
Multifokaalne motoorne neuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg või 2 g/kg	jagatud annustena 2...5 järjestikuse päeva jooksul iga 2...4 nädala järel iga 4...8 nädala järel jagatud annustena 2...5 päeva jooksul

Lapsed

Flebogamma DIF 50 mg/ml on vastunäidustatud lastele vanuses 0 kuni 2 aastat (vt lõik 4.3). Annustamine lastel ja noorukitel (2 kuni 18 aastat) ei erine täiskasvanute omast, kuna annustamine lähtub iga näidustuse juures kehakaalust ja seda peab kohandama vastavalt ülalmainitud tingimustele kliinilise tulemuse põhjal.

Maksakahjustus

Andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Annust ei kohandata, välja arvatud, kui see on kliiniliselt vajalik, vt lõik 4.4.

Eakad

Annust ei kohandata, välja arvatud, kui see on kliiniliselt vajalik, vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Esmalt soovitatakse Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahust manustada veeni esimese 30 minuti jooksul kiirusega 0,01...0,02 ml/kg/min. Vt lõik 4.4. Kõrvaltoime tekkimisel tuleb kas manustamiskiirust vähendada või infusioon katkestada. Kui see ei tekita patsiendis vastureaktsiooni, võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada kuni see on maksimaalselt 0,1 ml/kg/min.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine (inimese immunoglobuliinid) või mis tahes abiaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Pärilik fruktoosi talumatus (vt lõik 4.4).

Imikutel ja väikelastel (vanuses 0...2 aastat) ei pruugi pärilik fruktoositalumatus olla veel diagnoositud ning võib olla surmav, seega ei tohi neile seda ravimit anda.

Selektiivse IgA puudulikkusega patsiendid, kellel on tekkinud IgA vastased antikehad, sest IgA-d sisaldava ravimi manustamine võib tekitada anafülaksia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sorbitool

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ettevaatusabinõud kasutamiseks

Võimalikke komplikatsioone on võimalik vältida kindlustades, et

- patsient ei ole ülitundlik inimese immunoglobuliini suhtes. Selleks manustatakse ravimit esialgu aeglaselt (0,01...0,02 ml/kg/minutis);
- infusiooni kestel jälgitakse patsienti hoolikalt võimalike kõrvaltoimete esinemise suhtes. Eriti hoolega tuleb esimese infusiooni ajal ja esimese tunni järel pärast manustamist jälgida esmakordselt immunoglobuliini saavaid, immunoglobuliini preparaati vahetanud või pika manustamisintervalliga patsiente tervishoiuasutuse kontrollitud tingimustes võimalike kõrvaltoimete tuvastamiseks ning erakorralise ravi manustamise võimaluse tagamiseks probleemide tekkimisel. Kõiki teisi patsiente peaks manustamise järel jälgima vähemalt 20 minutit.

Kõik patsiendid vajavad IVIg manustamisel:

- adekvaatselt vedelikku enne IVIg infusiooni alustamist
- uriinierituse jälgimist
- seerumi kreatiniinitaseme jälgimist
- lingudiureetikumide samaaegse kasutamise vältimist (vt lõik 4.5)

Kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kas infusiooni kiirust vähendada või infusioon katkestada. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja tõsidusest.

Infusiooniga seotud reaktsioon

Teatud kõrvaltoimed nagu peavalu, õhetus, külmavärinad, müalgia, vilistav hingamine, tahhükardia, alaseljavalu, iiveldus ja hüpotensioon võivad olla seotud infusioonikiirusega. Tuleb hoolikalt jälgida lõigus 4.2 esitatud soovitatavat infusioonikiirust. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida kogu infusiooniperioodi jooksul võimalike sümptomite suhtes.

Kõrvaltoimeid võib esineda sagedamini:

- patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esmakordselt või harva ka juhtudel, kui vahetatakse inimese normaalimmunoglobuliini preparaati või kui eelmise infusiooni manustamisest on palju aega möödas;
- patsientidel, kellel on aktiivne infektsioon või olemasolev krooniline põletik.

Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioone esineb harva.

Anafülaksia võib tekkida patsientidel:

- mittemääratava IgA korral, kui esineb IgA-vastaseid antikehi;
- kes olid eelmist ravi inimese normaalimmunoglobuliinidega talunud.

Šoki puhul tuleb rakendada standardset šokiravi.

Trombemboolia

Kliiniliselt on tõestatud seos IVIg manustamise ja trombemboolsete sündmuste vahel nagu müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne haigusjuht (sealhulgas insult), kopsuarteri trombemboolia ja süvaveenide tromboos, mida seostatakse vere viskoossuse suhtelise suurenemisega immunoglobuliini manustamisel. IVIg infusiooni ordineerimisel tuleb olla ettevaatlik järgmistel juhtudel: ülekaalulised patsiendid ja patsiendid, kellel esinevad eelnevad trombootiliste sündmuste riskifaktorid nagu kõrge iga, hüpertensioon, diabeet ja anamneesis vaskulaarsed haigused või trombemboolsed sündmused; omandatud või pärilike trombofiilsete häiretega patsiendid; pikaajaliste immobilisatsiooniperioodidega patsiendid; tugevalt hüpovoleemilised patsiendid; vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid.

Trombemboolsete kõrvaltoimete riskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada minimaalsel infusioonikiirusel tavapärasel annuses.

Äge neerupuudulikkus

IVIg ravi saavatel patsientidel on esinenud ägedat neerupuudulikkust. Enamikel juhtudel on riskifaktorid määratletud, sh varem esinenud neerupuudulikkus, suhkurtõbi, hüpovoleemia, ülekaalulisus, samaaegsete nefrotoksiliste ravimite manustamine või vanus üle 65 aasta.

Enne IVIg infusiooni tuleb hinnata neerude parameetreid, eelkõige patsientidel, kellel loetakse olevat potentsiaalselt suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, ja seejärel uuesti sobivate intervallide järel. Ägeda neerupuudulikkuse riskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada minimaalse infusioonikiirusega ja minimaalses annuses. Neerupuudulikkuse ilmnemisel tuleb kaaluda IVIg kasutamise lõpetamist.

Kuigi neerufunktsiooni häireid ja ägedat neerupuudulikkust on seostatud mitmete litsentseeritud IVIg preparaatide kasutamisega, mis sisaldavad erinevaid abiaineid nagu sahharoos, glükoos ja maltoos, on üldarvust suurim osakaal preparaatidel, mis sisaldavad stabilisaatorina sahharoosi. Riskipatsientidele peab kaaluma IVIg preparaadi manustamist, mis ei sisalda neid abiaineid. Flebogamma DIF ei sisalda sahharoosi, maltoosi või glükoosi.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

IVIg raviga seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomi esinemisest. IVIg ravi järgselt ilmnes sündroom tavaliselt mitme tunni kuni 2 päeva jooksul. Tserebrospinaalvedeliku uuringud on sageli positiivsed, pleotsütoos võib olla mitutuhat rakku mm^3 kohta (eelkõige granulotsüütide rea rakkude puhul), ja proteiinitasemed võivad suurened kuni mitmesaja mg/dl-ni. AMS võib esineda sagedamini suurte annustega (2 g/kg) IVIg ravi korral.

Nende tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb patsiendile teha põhjalik neuroloogiline läbivaatus, sealhulgas liikvori uuringud, et välistada meningiidi muud põhjused.

IVIg-ravi lõpetamisel on aseptilise meningiidi sündroom mõne päeva jooksul kadunud ilma järelnähtudeta.

Hemolüütiline aneemia

IVIg preparaadid võivad sisaldada veregrupi antikehi, mis võivad käituda hemolüsiinina ja *in vivo* kutsuda esile erütrotsüütide kattumist immunoglobuliinidega, mis põhjustab positiivset otsest antiglobuliinireaktsiooni (Coombsi test) ning harvem hemolüüsi. Hemolüütiline aneemia võib välja kujuneda korduva IVIg ravi käigus erütrotsüütide sekvestratsiooni tõttu (RBC). IVIg patsiente tuleks jälgida hemolüüsi kliiniliste sümptomite suhtes. (vt lõik 4.8.)

Neutropeenialeukopeenia

Pärast ravi IVIg-ga on esinenud neutrofiilide arvu mööduvat vähenemist ja/või neutropeenial episoodide, mis olid mõnikord rasked. Seda esineb tüüpiliselt mõne tunni või mõne päeva jooksul pärast IVIg manustamist ja see kaob spontaanselt 7 kuni 14 päeva jooksul.

Vereülekandega seotud äge kopsukahjustus

IVIg-ravi ajal on mõnel patsiendil tekkinud äge mittekardiogeenne kopsuturse (*transfusion related acute lung injury*, TRALI). TRALI iseloomulikud sümptomid on raske hüpoksia, düspnoe, tahhüpnöe, tsüanoos, palavik ja hüpotensioon. TRALI sümptomid tekivad tüüpiliselt vereülekande ajal või 6 tunni jooksul pärast ülekannet, sageli 1...2 tunni jooksul. Seetõttu tuleb IVIg-ravi saajaid jälgida kopsudega seotud kõrvaltoimete suhtes ja nende tekkimisel IVIg-infusioon kohe lõpetada. TRALI on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mis vajab intensiivravi.

Mõju seroloogiliste testide tulemustele

Immuunglobuliini manustamise järgne erinevate passiivselt üle kantud antikehade taseme mööduv tõus patsiendi veres võib põhjustada seroloogiliste testide valepositiivseid tulemusi.

Erütrotsüütide antigeenide vastaste antikehade (sh A, B, D) passiivne ülekannet võib mõjutada mõningaid erütrotsüütide antikehade seroloogilisi teste, nt otsest antiglobuliini testi (DAT, otsene Coombsi test).

Haigustekitajate ülekandmine

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardsete meetodite hulka kuuluvad doonorite valik, individuaalsete vereloovutuste ja plasmapuulide skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja tõhusate tootmisprotseduuride kasutamine viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Hoolimata sellest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel täielikult välistada haigustekitajate ülekandumise võimalust. See kehtib ka tundmatute või teadaolevate viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Rakendatavaid meetmeid peetakse tõhusaks kestaga viiruste jaoks nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) ning ilma kestata A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 suhtes.

Kliinilise kogemuse põhjal ei kandu A-hepatiit ega parvoviirus B19 immunoglobuliinidega üle; samuti arvatakse, et antikehade sisaldus annab oma olulise osa viirusohutusse.

On rangelt soovitatav, et iga kord, kui Flebogamma DIF'i patsiendile manustatakse, kirjutataks üles preparaadi nimi ja partii number, et säilitada sidet patsiendi ja preparaadi partii vahel.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 7,35 mg naatriumi ühes 100 ml annuses, mis on võrdne 0,37%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Lapsed

Flebogamma DIF-i manustamisel lastele on soovitatav jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusviiruseid sisaldavad vaktsiinid

Immunoglobuliini manustamine võib vähemalt kuue nädala kuni kolme kuu vältel mõjutada elusviiruseid sisaldavate vaktsiinide (sh leetrid, punetised, mumps ja tuulerõuged) toimet. Haiget ei tohi vaktsineerida viiruse nõrgestatud elusvaktsiiniga enne kolme kuu möödumist pärast selle ravimi manustamist. Leetrite korral võib mõju kesta kuni ühe aastani. Seetõttu peab leetrite vastu immuniseeritavate patsientide antikehade taset kontrollima.

Lingudiureetikumid

Vältida tuleb lingudiureetikumide samaaegselt kasutamist.

Lapsed

Eeldatavalt esinevad lastel samad koostoimed nagu on mainitud täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kontrolliga kliiniliste uuringutega kinnitatud, seetõttu võib seda rasedatele manustada vaid ettevaatusega. IVIg preparaadid läbivad platsentat, läbitava aine kogus suureneb kolmandal trimestril. Immunoglobuliinide kliinilise kasutamise kogemuse alusel otsustades ei ole oodata kahjulikke toimeid raseduse kulule, lootele või vastsündinule.

Imetamine

Ravimi ohutust kasutamiseks imetavatel emadel ei ole kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes tõestatud ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik selle manustamisel imetavatele emadele. Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima. Kahjulikke toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Fertiilsus

Kliiniline kogemus immuunoglobuliinidega näitab, et kahjulikke toimeid viljakusele ei eeldata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned Flebogamma DIF-i kasutamisega seostatud kõrvaltoimed, nagu näiteks pearinglus, võivad mõjutada auto juhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel esineb ravi kestel kõrvaltoimeid, peavad vältima auto juhtimist või masinate käsitlemist, nii kaua kui see mõju kestab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Inimese normaalmuunoglobuliinidel võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) (vt ka lõik 4.4):

- külmavärinad, peavalu, pearinglus, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, artralgia, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu;
- pöörduvad hemolüütilised reaktsioonid, eriti patsientidel veregruppidega A, B ja AB, ja (harva) vereülekannet vajav hemolüütiline aneemia;
- (harva) vererõhu järsk langus ja üksikjuhtudel anafülaktiline šokk, isegi kui patsiendil ei täheldatud eelnevat manustamisel ülitundlikkust;
- (harva) mööduvad nahareaktsioonid (sealhulgas naha erütematoosluupus – esinemissagedus teadmata);
- (väga harva) trombemboolilised reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia, süvaveeni tromboosid;
- pöörduv aseptiline meningiit;
- seerumi kreatiniinisalduse suurenemise ja/või ägeda neerupuudulikkuse juhud;
- vereülekandega seotud äge kopsukahjustus.

Haigustekitajate ülekandmise ohutusandmete osas vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete nimekirja tabel

Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõtte vastavalt MedDRA organisüsteemi klassile (SOC ja eelistatud termini tase).

Esinemissagedust hinnati vastavalt järgnevale konventsioonile:

- väga sage: ($\geq 1/10$)
- sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- harv: ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- väga harv: ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis esitatakse kõrvaltoimed nende tõsiduse kahanevas järjekorras.

Läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloajärgsete ohutusuuringute ohutuse andmebaasi põhjal kasutati Flebogamma DIF 50 mg/ml (kokku 1318 infusioonina) kokku 128 patsiendil

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Harv
Psühhiaatrilised häired	Ebanormaalne käitumine	Aeg-ajalt	Harv
Närvisüsteemi häired	Migreen	Aeg-ajalt	Harv
	Peavalu	Väga sage	Sage
	Pearinglus	Sage	Aeg-ajalt
Südame häired	Tahhükardia	Sage	Sage
	Südame-veresoonkonna häire	Aeg-ajalt	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage	Aeg-ajalt
	Diastoolne hüpertensioon	Sage	Aeg-ajalt
	Süstoolne hüpertensioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüpotensioon	Sage	Sage
	Diastoolne hüpotensioon	Sage	Sage
	Vererõhu kõikumine	Aeg-ajalt	Harv
	Õhetus	Aeg-ajalt	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit	Sage	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Aeg-ajalt	Harv
	Astma	Aeg-ajalt	Harv
	Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Harv
	Rögaeritusega köha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Köha	Aeg-ajalt	Harv
	Vilistav hingamine	Sage	Aeg-ajalt
	Kõrivalu	Aeg-ajalt	Harv
	Ebamugavustunne ninas	Aeg-ajalt	Harv
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
	Ülakõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelusega lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kontaktdermatiit	Aeg-ajalt	Harv
	Urtikaaria	Sage	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt	Harv
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Sage	Aeg-ajalt
	Müalgia	Sage	Aeg-ajalt
	Seljavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Kaelavalu	Aeg-ajalt	Harv
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	Harv
	Lihaskrambid	Aeg-ajalt	Harv
Neerude ja kuseteede häired	Uriinipeetus	Aeg-ajalt	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage	Sage
	Valu rinnus	Aeg-ajalt	Harv
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt	Harv
	Külmavärinad	Sage	Aeg-ajalt
	Vappekülm	Sage	Aeg-ajalt
	Valu	Sage	Aeg-ajalt
	Asteenia	Aeg-ajalt	Harv
	Reaktsioon süstekohal	Sage	Aeg-ajalt
	Erüteem infusioonikohal	Aeg-ajalt	Harv
	Sügelus süstekohal	Aeg-ajalt	Harv
	Põletik infusioonikohal	Aeg-ajalt	Harv
	Paistetus süstekohal	Aeg-ajalt	Harv
	Turse süstekohal	Aeg-ajalt	Harv
	Valu infusioonikohal	Aeg-ajalt	Harv
	Valu süstekohal	Aeg-ajalt	Harv
Uuringud	Vererõhu tõus	Aeg-ajalt	Harv
	Süstoolse vererõhu tõus	Sage	Aeg-ajalt
	Süstoolse vererõhu langus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kehatemperatuuri tõus	Sage	Aeg-ajalt
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus	Aeg-ajalt	Harv
	Positiivne Coombsi test	Sage	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige rohkem teatatud kõrvaltoimed ravimi turuletulekujärgselt pärast ravimi mõlemale kontsentratsioonile müügiloo saamist olid valu rindkeres, õhetus, vererõhu tõus ja langus, halb enesetunne, düspnoe, iiveldus, oksendamine, palavik, seljavalu, peavalu ja külmavärinad.

Lapsed

Hinnati PID uuringutes osalenud 29 pediaatrilise patsiendi (vanuses ≤ 17 aastat) ohutustulemusi. Lastel täheldati peavalu, palaviku, tahhükardia ja hüpotensiooni suuremat osakaalu kui täiskasvanutel. Elutähtsate näitajate hindamine laste kliinilistes uuringutes ei näidanud järjekindlaid kliiniliselt olulisi muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada vedeliku ülekoormust ja hüperviskoossust, eriti riskirühma patsientidel (sh imikud, vanurid ja südame- või neerupuudulikkusega patsiendid) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Info Flebogamma DIF-i üleannustamisest laste puhul puudub. Sarnaselt täiskasvanute populatsiooniga võib üleannustamine viia vedeliku ülekoormuseni ja hüperviskoossuseni, nagu iga teisegi intravenoosse immuunglobuliini puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid: inimese normaalimmunoglobuliinid, veenisiseseks manustamiseks, ATC-kood: J06BA02
Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt G-immunoglobuliini (IgG) koos laia spektri infektsioonide vastaste antikehadega.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab normaalses populatsioonis esinevaid immunoglobuliin G antikehasid. Tavaliselt valmistatakse preparaat plasmakogumist, mis sisaldab annetusi vähemalt 1000 doonorilt. Immunoglobuliin G alaklasside jaotus on proportsionaalne inimplasma omaga. Piisava preparaadi annusega võib ebanormaalselt madala immunoglobuliin G taseme normaliseerida. Toimemehhanism ei ole täielikult selge (va asendusteraapia), kuid hõlmab immunomoduleeriva toime. Kroonilise ITP-ga patsientidel saavutati kliinilistes katsetes märgatav tõus keskmises trombotsüütide arvus ($64\ 000/\mu\text{l}$), kuigi see ei saavutanud normaalset taset.

Flebogamma DIF-i kasutades viidi läbi 3 kliinilist uuringut, kaks asendusraviks primaarse immuunpuudulikkusega patsientidel (üks nii täiskasvanute kui ka üle 10 aasta vanuste lastega ja teine 2- kuni 16-aastaste lastega), ja teine immunomodulatsiooniks immunotrombotsütopeenilise purpuriga täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimese normaalimmunoglobuliini biosaadavus inimese vereringes on intravenoosse manustamise järel kohene ja täielik.

Jaotumine

Preparaat jaotub suhteliselt kiiresti plasma ja ekstravasaalse vedeliku vahel, preparaadi võrdne jaotumine intra- ja ekstravasaalse vedelikuruumi vahel toimub 3...5 päeva jooksul.

Eritumine

Flebogamma DIF 50 mg/ml poolväärtusaeg on ligikaudu 30...32 päeva. Poolväärtusaeg võib patsienditi varieeruda, eriti primaarse immuunpuudulikkuse korral.

IgG ja IgG-kompleksid lagundatakse retikuloendoteelrakkudes.

Lapsed

Laste farmakokineetilistes näitajates ei tohiks olla mingeid erinevusi.

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika (vt viited)

Leetrite kokkupuute-eelse/-järgse profülaktika kohta vastuvõtlikel patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Flebogamma DIF 50 mg/ml vastab leetrite antikehade suhtes kehtestatud tugevuse minimaalsele alampiirile 0,36 x Bioloogiliste Ainete Hindamis- ja Uurimiskeskuse (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) standardile. Annustamine põhineb farmakokineetika arvutustel, võttes arvesse kehakaalu, veremahtu ja immunoglobuliinide poolväärtusaega. Nende arvutuste põhjal prognoositakse:

- Seerumi tiiter 13,5 päeva pärast = 270 mRÜ/ml (annus: 0,4 g/kg). Selle korral on ohutusvaru kaks korda suurem WHO järgi kaitsvast tiitrist 120 mRÜ/ml
- Seerumi tiiter 22 päeva pärast ($t_{1/2}$) = 180 mRÜ/ml (annus: 0,4 g/kg)
- Seerumi tiiter 22 päeva pärast ($t_{1/2}$) = 238,5 mRÜ/ml (annus: 0,53 g/kg – kokkupuute-eelne profülaktika)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja hiirte peal on läbi viidud ühekordse annuse toksilisust uurivad katsed. Surmajuhtumite puudumine Flebogamma DIF-iga läbi viidud mittekliiniliste katsete puhul (annused kuni 2500 mg/kg) ja igasuguste oluliste negatiivsete hingamisele, vereringele ja kesknärvisüsteemile mõjuvate kõrvalmõjude puudumine katseloomades toetab Flebogamma DIF 'i ohutust.

Korduvtoksilisuse ja embrüofetaaltoksilisuse uuringud ei ole läbiviidavad antikehade tekke ja häirivate mõjude tõttu. Toimet vastsündinud lapse immuunsüsteemile ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

D-sorbitool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega ega teiste IVIg preparaatidega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml või 400 ml lahus II tüüpi klaasist klorobutüülkummist korgiga viaalis.

Pakendi suurus: 1 viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist peab preparaat saavutama toatemperatuuri (mitte üle 30 °C).

Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv ja värvitu või kergelt kollakas. Häguseid või tahkeid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/404/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Üks ml sisaldab:

Inimese normaalimmunoglobuliin..... 100 mg
(puhtusaste vähemalt 97% IgG-d)

Iga 50 ml viaal sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 100 ml viaal sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 200 ml viaal sisaldab 20 g inimese normaalimmunoglobuliini

IgG alaliikide osakaal (ligikaudused väärtused):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Minimaalne leetritevastane IgG on 9 RÜ/ml.

IgA maksimaalne sisaldus on 100 mikrogrammi/ml.

Toodetud inimdoonorite plasmast.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml sisaldab 50 mg D-sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Lahus on läbipaistev või veidi opalestseeruv ja värvitu või kergelt kollakas.

Flebogamma DIF on isotooniline, osmolaalsus on 240 kuni 370 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (2...18 aastased) järgnevate seisundite korral:

- antikehade tootmise häirega primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid;
- sekundaarsed immuunpuudulikkused raskete või korduvate infektsioonidega patsientidel, kellel ei ole olnud antimikroobne ravi efektiivne ning on kas **tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus*** või seerumi IgG sisaldus < 4 g/l.

* Tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF) = IgG antikeha tiiter ei tõuse vähemalt kahekordseks pneumokoki antigeeni polüsahhariid - ja polüpeptiid vaktsiinide suhtes

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika vastuvõtlikel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastat), kelle aktiivne immuniseerimine on vastunäidustatud või mittesoovitav.

Tuleb võtta arvesse ka ametlikke soovitusi inimese immunoglobuliini intravenoosseks kasutamiseks leetrite kokkupuute-eelseks/-järgseks profülaktikaks ja aktiivseks immuniseerimiseks.

Immunomodulatsioon täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastased) järgnevate seisundite korral:

- primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP) suure veritsusriskiga patsientidel või trombotsüütide arvu korrigeerimiseks enne operatsioone;
- Guillaini-Barré sündroom;
- Kawasaki tõbi (koos atsetüülsalitsüülhappega, vt 4.2);
- krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia;
- multifokaalne motoorne neuropaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustamine IVIg-ga ja selle jälgimine peab toimuma immuunsüsteemi häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest

Sõltuvalt kliinilisest tulemusest võib osutada vajalikuks annuse individuaalne kohandamine igale patsiendile. Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib osutada vajalikuks kehakaalul põhinevat annust muuta. Alltoodud annustusskeemid on toodud suunisena.

Asendusravi primaarsete immuunpuudulikkuse sündroomide korral

Annustamisskeem peab tagama IgG madalaima püsikontsentratsiooni vähemalt 6 g/l või populatsiooni vanuse normaalses referentsvahemikus (mõõdetud enne järgmist infusiooni).

Tasakaalukontsentratsiooni (stabiilses olekus IgG sisaldused) saavutamiseks kulub ravi algusest 3...6 kuud. Alustamiseks on soovitatav ühekordne annus 0,4...0,8 g/kg, seejärel 0,2 g/kg iga 3...4 nädala järel.

IgG madalaima püsikontsentratsiooni 6 g/l saavutamiseks vajalik annus on 0,2...0,8 g/kg/kuus. Annustamisintervall pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist on kolm kuni neli nädalat.

IgG madalaim püsikontsentratsioon tuleb määrata ja hinnata vastavalt infektsioonide sagedusele. Bakteriaalsete infektsioonide määra vähendamiseks võib olla vajalik annuse suurendamine ning kõrgema püsikontsentratsiooni saavutamine.

Asendusravi sekundaarsete immuunpuudulikkuste korral (määratletud lõigus 4.1)

Soovitatav annus on 0,2...0,4 g/kg iga 3...4 järel.

IgG madalaimaid kontsentratsioone tuleb mõõta ja hinnata seoses infektsioonide esinemissagedusega. Vajaduse tuleb infektsioonide vastu optimaalse kaitse saavutamiseks annust kohandada, püsiva

infektsiooniga patsientidel võib olla vajalik annust suurendada; kui patsient püsib infektsioonivaba, võib kaaluda annuse vähendamist.

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika

Kokkupuutejärgne profülaktika

Kui vastuvõtlik patsient on leetritega kokku puutunud, tuleb annus 0,4 g/kg manustada niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul kokkupuutejärgselt peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 2 nädalaks. Sisaldust seerumis tuleb kontrollida iga 2 nädala järel ja dokumenteerida. Sisalduse säilitamiseks seerumis > 240 mRÜ/ml võib olla vajalik kordusannus 0,4 g/kg, mida võib korrata üks kord 2 nädala pärast.

Kui primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsient on leetritega kokku puutunud ja saab regulaarselt IVIg infusioone, tuleb kaaluda talle niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul kokkupuutest IVIg lisaannuse manustamist. Annus 0,4 g/kg peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 2 nädalaks.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Kui primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsiendil on oht ka edaspidi leetritega kokku puutuda ja ta saab iga 3...4 nädala järel IVIg säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral tasemeni 0,53 g/kg. See peab tagama leetrite antikehade sisalduse seerumis > 240 mRÜ/ml vähemalt 22 päevaks pärast infusiooni.

Immunomodulatsioon järgmistel juhtudel:

Primaarne immuunne trombotsütopeenia

Võimalikud on kaks alternatiivset raviskeemi:

- 0,8...1,0 g/kg manustatakse 1. päeval, annust võib korrata ühekordselt kolme päeva jooksul;
- 0,4 g/kg manustatakse ööpäevas 2...5 päeva vältel. Retsidiivi tekkel võib ravi korrata.

Guillaini-Barré sündroom

0,4 g/kg/ööpäevas viie päeva jooksul (retsidiivi korral võib annustamist korrata).

Kawasaki tõbi

2,0 g/kg tuleb manustada ühekordse annusena. Patsiendid peavad samaaegselt saama ravi atsetüülsalitsüülhappega.

Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia

Algannus: 2 g/kg jagatuna 2...5 järjestikuse päeva peale.

Säilitusannused: 1 g/kg 1...2 järjestikuse päeva jooksul iga 3 nädala järel.

Pärast iga tsüklit tuleb hinnata ravitoimet; kui 6 kuu jooksul ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab arst otsustama ravi pikaajalise jätkamise üle olenevalt patsiendi ravivastusest ja ravivastusest säilitusravile. Olenevalt haiguse individuaalsest kulust võib osutuda vajalikuks annustamist ja intervalle kohandada.

Multifokaalne motoorne neuropaatia

Algannus: 2 g/kg jagatuna 2...5 järjestikuse päeva peale.

Säilitusannus: 1 g/kg iga 2 kuni 4 nädala järel või 2 g/kg iga 4 kuni 8 nädala järel.

Pärast iga tsüklit tuleb hinnata ravitoimet; kui 6 kuu jooksul ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab arst otsustama ravi pikaajalise jätkamise üle olenevalt patsiendi ravivastusest ja ravivastusest säilitusravile. Olenevalt haiguse individuaalsest kulust võib osutuda vajalikuks annustamist ja intervallide kohandada.

Annusesoovitused on kokkuvõtlikult välja toodud järgnevas tabelis:

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
Asendusravi:		
Primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid	Algannus: 0,4...0,8 g/kg Säilitusannus: 0,2...0,8 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
Sekundaarsed immuunpuudulikkused (määratletud lõigus 4.1)	0,2...0,4 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
Leetrite kokkupuute-eelne/järgne profülaktika:		
Kokkupuutejärgne profülaktika vastuvõtlikel patsientidel	0,4 g/kg	Niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul, võib korrata üks kord 2 nädala järel, et tagada leetrite antikehade sisaldus seerumis > 240 mRÜ/ml
Kokkupuutejärgne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,4 g/kg	Lisaks säilitusravile manustada lisaannusena 6 päeva jooksul alates kokkupuutest
Kokkupuute-eelne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,53 g/kg	Kui patsient saab iga 3...4 nädala järel säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral vähemalt tasemeni 0,53 g/kg
Immunomodulatsioon:		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või 0,4 g/kg ööpäevas	esimesel päeval, tõenäoliselt on vaja 1 kord korrata järgneva 3 päeva jooksul 2...5 ööpäeva jooksul
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 ööpäeva jooksul
Kawasaki tõbi	2 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg	jagatud annustena 2...5 päeva jooksul iga 3 nädala järel jagatud annustena 1...2 päeva jooksul
Multifokaalne motoorne neuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg või 2 g/kg	jagatud annustena 2...5 järjestikuse päeva jooksul iga 2...4 nädala järel iga 4...8 nädala järel jagatud annustena 2...5 päeva jooksul

Lapsed

Flebogamma DIF 100 mg/ml on vastunäidustatud lastele vanuses 0–2 aastat (vt lõik 4.3).

Annustamine lastel ja noorukitel (2 kuni 18 aastat) ei erine täiskasvanute omast, kuna annustamine lähtub iga näidustuse juures kehakaalust ja seda peab kohandama vastavalt ülalmainitud tingimustele kliinilise tulemuse põhjal.

Maksakahjustus

Andmed annuse kohandamise vajalikkuse kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Annust ei kohandata, välja arvatud, kui see on kliiniliselt vajalik, vt lõik 4.4.

Eakad

Annust ei kohandata, välja arvatud, kui see on kliiniliselt vajalik, vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Flebogamma DIF 100 mg/ml tuleks tilgutada intravenoosselt esimese 30 minuti jooksul algkiirusega 0,01 ml/kg/min. Vt lõik 4.4. Kõrvaltoime tekkimisel tuleb kas manustamiskiirust vähendada või infusioon katkestada. Kui see on talutav, tõstke kiirus järgnevas 30 minutiks 0,02 ml/kg/min peale. Kui see on talutav, tõstke kiirus järgnevas 30 minutiks 0,04 ml/kg/min peale. Kui patsient talub infusiooni hästi, võib 30-minutiliste intervallidega kiirust täiendavalt 0,02 ml/kg/min võrra tõsta kuni maksimumini 0,08 ml/kg/min.

On leitud, et kõrvalmõjude sagedus IVIg-le suureneb koos infusioonikiirusega. Esialgsete infusioonide puhul peaks tilkumiskiirus olema väike. Kui ravimi kõrvalmõjusid ei esine, võib järgnevatel kordadel infusioonikiirust vähehaaval suurendada kuni maksimumikiirusele. Patsientide puhul, kellel esineb kõrvalmõjusid, soovitatakse järgnevatel kordadel infusioonikiirust vähendada ning piirata maksimaalset kiirust 0,04 ml/kg/min või manustada IVIg 5%-lise kontsentratsiooniga (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine (inimese immunoglobuliinid) või mis tahes abiaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Pärilik fruktoosi talumatus (vt lõik 4.4).

Imikutel ja väikelastel (vanuses 0...2 aastat) ei pruugi pärilik fruktoositalumatus olla veel diagnoositud ning võib olla surmav, seega ei tohi neile seda ravimit anda.

Selektiivse IgA puudulikkusega patsiendid, kellel on tekkinud IgA vastased antikehad, sest IgA-d sisaldava ravimi manustamine võib tekitada anafülaksia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sorbitool

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ettevaatusabinõud kasutamiseks

Võimalikke komplikatsioone on võimalik vältida kindlustades, et

- patsient ei ole ülitundlik inimese immunoglobuliini suhtes. Selleks manustatakse ravimit esialgu aeglaselt (0,01 ml/kg/minutis);
- infusiooni kestel jälgitakse patsienti hoolikalt võimalike kõrvaltoimete esinemise suhtes. Eriti hoolega tuleb esimese infusiooni ajal ja esimese tunni järel pärast manustamist jälgida esmakordselt immunoglobuliini saavaid, immunoglobuliini preparaati vahetanud või pika manustamisintervalliga patsiente tervishoiuasutuse kontrollitud tingimustes võimalike kõrvaltoimete tuvastamiseks ning erakorralise ravi manustamise võimaluse tagamiseks probleemide tekkimisel. Kõiki teisi patsiente peaks manustamise järel jälgima vähemalt 20 minutit.

Kõik patsiendid vajavad IVIg manustamisel:

- adekvaatselt vedelikku enne IVIg infusiooni alustamist
- uriinierituse jälgimist
- seerumi kreatiniinitaseme jälgimist
- lingudiureetikumide samaaegse kasutamise vältimist (vt lõik 4.5)

Kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kas infusiooni kiirust vähendada või infusioon katkestada. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja tõsidusest.

Infusiooniga seotud reaktsioon

Teatud kõrvaltoimed nagu peavalu, õhetus, külmavärinad, müalgia, vilistav hingamine, tahhükardia, alaseljavalu, iiveldus ja hüpotensioon võivad olla seotud infusioonikiirusega. Tuleb hoolikalt jälgida lõigus 4.2 esitatud soovitatavat infusioonikiirust. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida kogu infusiooniperioodi jooksul võimalike sümptomite suhtes.

Kõrvaltoimeid võib esineda sagedamini:

- patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esmakordselt või harva ka juhtudel, kui vahetatakse inimese normaalimmunoglobuliini preparaati või kui eelmise infusiooni manustamisest on palju aega möödas;
- patsientidel, kellel on aktiivne infektsioon või olemasolev krooniline põletik.

Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioone esineb harva.

Anafülaksia võib tekkida patsientidel:

- mittemääratava IgA korral, kui esineb IgA-vastaseid antikehi;
- kes olid eelmist ravi inimese normaalimmunoglobuliinidega talunud.

Šoki puhul tuleb rakendada standardset šokiravi.

Trombemboolia

Kliiniliselt on tõestatud seos IVIg manustamise ja trombemboolsete sündmuste vahel nagu müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne haigusjuht (sealhulgas insult), kopsuarteri trombemboolia ja süvaveenide tromboos, mida seostatakse vere viskoossuse suhtelise suurenemisega immunoglobuliini manustamisel. IVIg infusiooni ordineerimisel tuleb olla ettevaatlik järgmistel juhtudel: ülekaalulised

patsiendid ja patsiendid, kellel esinevad eelnevad trombootiliste sündmuste riskifaktorid nagu kõrge iga, hüpertensioon, diabeet ja anamneesis vaskulaarsed haigused või trombemboolsed sündmused; omandatud või pärilike trombofiilsete häiretega patsiendid; pikaajaliste immobilisatsiooniperioodidega patsiendid; tugevalt hüpovoleemilised patsiendid; vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid.

Trombemboolsete kõrvaltoimete riskiga patsientidel tuleb IVIg preparaate manustada minimaalsel infusioonikiirusel tavapärasel annuses.

Äge neerupuudulikkus

IVIg ravi saavatel patsientidel on esinenud ägedat neerupuudulikkust. Enamikel juhtudel on riskifaktorid määratletud, sh varem esinenud neerupuudulikkus, suhkurtõbi, hüpovoleemia, ülekaalulisus, samaaegsete nefrotoksiliste ravimite manustamine või vanus üle 65 aasta.

Enne IVIg infusiooni tuleb hinnata neerude parameetreid, eelkõige patsientidel, kellel loetakse olevat potentsiaalselt suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, ja seejärel uuesti sobivate intervallide järel. Ägeda neerupuudulikkuse riskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada minimaalse infusioonikiirusega ja minimaalses annuses. Neerupuudulikkuse ilmnemisel tuleb kaaluda IVIg kasutamise lõpetamist.

Kuigi neerufunktsiooni häireid ja ägedat neerupuudulikkust on seostatud mitmete litsentseeritud IVIg preparaatide kasutamisega, mis sisaldavad erinevaid abiaineid nagu sahharoos, glükoos ja maltoos, on üldarvust suurim osakaal preparaatidel, mis sisaldavad stabilisaatorina sahharoosi. Riskipatsientidele peab kaaluma IVIg preparaadi manustamist, mis ei sisalda neid abiaineid. Flebogamma DIF ei sisalda sahharoosi, maltoosi ega glükoosi.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

IVIg raviga seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomi esinemisest. IVIg ravi järgselt ilmnes sündroom tavaliselt mitme tunni kuni 2 päeva jooksul. Tserebrospinaalvedeliku uuringud on sageli positiivsed, pleotsütoos võib olla mitutuhat rakku mm^3 kohta (eelkõige granulotsüütide rea rakkude puhul), ja proteiinitasemed võivad suurened kuni mitmesaja mg/dL -ni. AMS võib esineda sagedamini suurte annustega (2 g/kg) IVIg ravi korral.

Nende tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb patsiendile teha põhjalik neuroloogiline läbivaatus, sealhulgas liikvori uuringud, et välistada meningiidi muud põhjused.

IVIg-ravi lõpetamisel on aseptilise meningiidi sündroom mõne päeva jooksul kadunud ilma järelnähtudeta.

Hemolüütiline aneemia

IVIg preparaadid võivad sisaldada veregrupi antikehi, mis võivad käituda hemolüsiinina ja *in vivo* kutsuda esile erütrotsüütide kattumist immuunglobuliinidega, mis põhjustab positiivset otsest antiglobuliinireaktsiooni (Coombsi test) ning harvem hemolüüsi. Hemolüütiline aneemia võib välja kujuneda korduva IVIg ravi käigus erütrotsüütide sekvestratsiooni tõttu (RBC). IVIg patsiente tuleks jälgida hemolüüsi kliiniliste ilmingute ja sümptomite suhtes. (vt lõik 4.8.)

Neutropeenia/leukopeenia

Pärast ravi IVIg-ga on esinenud neutrofiilide arvu mööduvat vähenemist ja/või neutropeenia episoode, mis olid mõnikord rasked. Seda esineb tüüpiliselt mõne tunni või mõne päeva jooksul pärast IVIg manustamist ja see kaob spontaanselt 7 kuni 14 päeva jooksul.

Vereülekandegaga seotud äge kopsukahjustus

IVIg-ravi ajal on mõnel patsiendil tekkinud äge mittekardiogeenne kopsuturse (*transfusion related acute lung injury*, TRALI). TRALI iseloomulikud sümptomid on raske hüpoksia, düspnoe, tahhüpnöe, tsüanoos, palavik ja hüpotensioon. TRALI sümptomid tekivad tüüpiliselt vereülekannde ajal või 6 tunni jooksul pärast ülekannet, sageli 1...2 tunni jooksul. Seetõttu tuleb IVIg-ravi saajaid jälgida kopsudega seotud kõrvaltoimete suhtes ja nende tekkimisel IVIg-infusioon kohe lõpetada. TRALI on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mis vajab intensiivravi.

Mõju seroloogiliste testide tulemustele

Immuunglobuliini manustamise järgne erinevate passiivselt üle kantud antikehade taseme mööduv tõus patsiendi veres võib põhjustada seroloogiliste testide valepositiivseid tulemusi.

Erütrotsüütide antigeenide vastaste antikehade (sh A, B, D) passiivne ülekanne võib mõjutada mõningaid erütrotsüütide antikehade seroloogilisi teste, nt otsest antiglobuliini testi (DAT, otsene Coombsi test).

Haigustekitajate ülekandmine

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardsete meetodite hulka kuuluvad doonorite valik, individuaalsete vereploovutuste ja plasmapuulide skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja tõhusate tootmisprotseduuride kasutamine viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Hoolimata sellest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel täielikult välistada haigustekitajate ülekandumise võimalust. See kehtib ka tundmatute või teadaolevate viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Rakendatavaid meetmeid peetakse tõhusaks kestaga viiruste jaoks nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) ning ilma kestata A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 suhtes.

Kliinilise kogemuse põhjal ei kandu A-hepatiit ega parvoviirus B19 immunoglobuliinidega üle; samuti arvatakse, et antikehade sisaldus annab oma olulise osa viirusohutusse.

On rangelt soovitatav, et iga kord, kui Flebogamma DIF'i patsiendile manustatakse, kirjutataks üles preparaadi nimi ja partii number, et säilitada sidet patsiendi ja preparaadi partii vahel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 7,35 mg naatriumi ühes 100 ml annuses, mis on võrdne 0,37%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Müügiloa saamise järgne ohutusuuring

Müügiloa saamise järgne ohutusuuring näitas Flebogamma DIF 100 mg/ml kasutamisel võimalike ravimiga seotud kõrvaltoimetega infusioonide suuremat sagedust kui Flebogamma 50 mg/ml kasutamisel (vt lõik 5.1).

Lapsed

Flebogamma DIF-i manustamisel lastele on soovitatav jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusviiruseid sisaldavad vaktsiinid

Immunoglobuliini manustamine võib vähemalt kuue nädala kuni kolme kuu vältel mõjutada elusviiruseid sisaldavate vaktsiinide (sh leetrid, punetised, mumps ja tuulerõuged) toimet. Haiget ei tohi vaktsineerida viiruse nõrgestatud elusvaktsiiniga enne kolme kuu möödumist pärast selle ravimi manustamist. Leetrite korral võib mõju kesta kuni ühe aastani. Seetõttu peab leetrite vastu immuniseeritavate patsientide antikehade taset kontrollima.

Lingudiureetikumid

Vältida tuleb lingudiureetikumide samaaegselt kasutamist.

Lapsed

Eeldatavalt esinevad lastel samad koostoimed nagu on mainitud täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kontrolliga kliiniliste uuringutega kinnitatud, seetõttu võib seda rasedatele manustada vaid ettevaatusega. IVIg preparaadid läbivad platsentat, läbitava aine kogus suureneb kolmandal trimestril. Immunoglobuliinide kliinilise kasutamise kogemuse alusel otsustades ei ole oodata kahjulikke toimeid raseduse kulule, lootele või vastsündinule.

Imetamine

Ravimi ohutust kasutamiseks imetavatel emadel ei ole kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes tõestatud ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik selle manustamisel imetavatele emadele. Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima. Kahjulikke toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Fertiilsus

Kliiniline kogemus immuunoglobuliinidega näitab, et kahjulikke toimeid viljakusele ei eeldata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned Flebogamma DIF-i kasutamisega seostatud kõrvaltoimed, nagu näiteks pearinglus, võivad mõjutada auto juhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel esineb ravi kestel kõrvaltoimeid, peavad vältima auto juhtimist või masinate käsitlemist, nii kaua kui see mõju kestab.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Inimese normaalimmunoglobuliinidel võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) (vt ka lõik 4.4):

- külmavärinad, peavalu, pearinglus, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, artralgia, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu;
- pöörduvad hemolüütilised reaktsioonid, eriti patsientidel veregruppidega A, B ja AB, ja (harva) vereülekannet vajav hemolüütiline aneemia;
- (harva) vererõhu järsk langus ja üksikjuhtudel anafülaktiline šokk, isegi kui patsiendil ei täheldatud eelnevat manustamisel ülitundlikkust;

- (harva) mööduvad nahareaktsioonid (sealhulgas naha erütematoosluupus – esinemissagedus teadmata);
- (väga harva) trombemboolilised reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia, süvaveeni tromboosid;
- pöörduv aseptiline meningiit;
- seerumi kreatiniinisalduse suurenemise ja/või ägeda neerupuudulikkuse juhud;
- vereülekandega seotud äge kopsukahjustus.

Haigustekitajate ülekandmise ohutusandmete osas vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete nimekirja tabel

Kliiniliste uuringute jooksul on täheldatud, et infusioonikiiruse suurendamisega võib kaasneda kõrvaltoimete suurenenud esinemissagedus (vt lõik 4.2).

Allolevas tabelis on esitatud kokkuvõtte vastavalt MedDRA organisüsteemi klassile (SOC ja eelistatud termini tase).

Esinemissagedust hinnati vastavalt järgnevale konventsioonile:

- väga sage ($\geq 1/10$)
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
- väga harv ($< 1/10\,000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis esitatakse kõrvaltoimed nende tõsiduse kahanevas järjekorras.

Läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloajärgsete ohutusuuringute ohutuse andmebaasi põhjal kasutati Flebogamma DIF 100 mg/ml (kokku 915 infusioonina) kokku 160 patsiendil

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aseptiline meningiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kuseteede infektsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Gripp	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Bitsütopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Leukopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Rahutus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Sünkoop	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Radikulopaatia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Peavalu	Väga sage	Väga sage
	Treemor	Sage	Aeg-ajalt
	Pearinglus	Sage	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Makulopaatia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Nägemise hägustumine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Konjunktiviit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Fotofoobia	Sage	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi häired	Vertiigo	Sage	Aeg-ajalt
	Kõrvavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Südame häired	Tsüanoos	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Tahhükardia	Sage	Sage
Vaskulaarsed häired	Tromboos	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Lümfödeem	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüpertensioon	Sage	Aeg-ajalt
	Diastoolne hüpertensioon	Sage	Aeg-ajalt
	Süstoolne hüpertensioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüpotensioon	Sage	Sage
	Hematoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Õhetus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ninakõrvalurgete valu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ülemiste hingamisteede kõhasündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Ninakinnisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Vilistav hingamine	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage	Aeg-ajalt
	Veriokse	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Sage	Sage
	Ülakõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne kõhupiirkonnas	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kõhu paisumine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Kõhupuhitus	Sage	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekhümoos	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Purpur	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Sügelus	Sage	Aeg-ajalt
	Lööve	Sage	Aeg-ajalt
	Erüteem	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Palmaarne erüteem	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Akne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Müalgia	Sage	Sage
	Seljavalu	Sage	Sage
	Kaelavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Jäsemevalu	Sage	Aeg-ajalt
	Lihaste-luustiku ebamugavustunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Jäsemete ebamugavustunne	Sage	Aeg-ajalt
	Lihasspasmid	Sage	Aeg-ajalt
	Lihaspinged	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripilaadne haigus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Palavik	Väga sage	Sage
	Ebamugavustunne rinnus	Sage	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Sage	Aeg-ajalt
	Perifeerne turse	Sage	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Sage	Sage
	Vappekülm	Väga sage	Sage
	Halb enesetunne	Sage	Aeg-ajalt
	Külmatunne	Sage	Aeg-ajalt
	Väsimus	Sage	Aeg-ajalt
	Füüsilise tervise üldine halvenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valu	Sage	Aeg-ajalt
	Närvilisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Reaktsioon infusioonikohal	Sage	Aeg-ajalt
	Erüteem infusioonikohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valu infusioonikohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Uuringud	Hemoglobiinisalduse langus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kehatemperatuuri tõus	Sage	Sage
	Südame löögisageduse tõus	Sage	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus	Sage	Aeg-ajalt
	Süstoolse vererõhu tõus	Sage	Aeg-ajalt
	Südame löögisageduse aeglustumine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Diastoolse vererõhu langus	Sage	Aeg-ajalt
	Süstoolse vererõhu langus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Retikulotsüütide arvu suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Segasus	Sage	Aeg-ajalt
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige rohkem teatatud kõrvaltoimed ravimi turuletulekujärgselt pärast ravimi mõlemale kontsentratsioonile müügiloo saamist olid valu rindkeres, õhetus, vererõhu tõus ja langus, halb enesetunne, düspnoe, iiveldus, oksendamine, palavik, seljavalu, peavalu ja külmavärinad.

Lapsed

Hinnati PID uuringus osalenud 4 pediaatrilise patsiendi (vanuses ≤ 17 aastat) ja ITP uuringus osalenud 13 lapse (vanuses 3 kuni 16 aastat) ohutustulemusi. Lastel täheldati peavalu, külmavärinate, palaviku, iivelduse, oksendamise, hüpotensiooni, südamegevuse kiirenemise ja seljavalu suuremat osakaalu kui täiskasvanutel. Tsüanoosi esines ühel lapsel, kuid mitte täiskasvanutel. Elutähtsate näitajate hindamine laste kliinilistes uuringutes ei näidanud järjekindlaid kliiniliselt olulisi muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada vedeliku ülekoormust ja hüperviskoossust, eriti riskirühma patsientidel (sh imikud, vanurid ja südame- või neerupuudulikkusega patsiendid) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Info Flebogamma DIF-i üleannustamisest laste puhul puudub. Sarnaselt täiskasvanute populatsiooniga võib üleannustamine viia vedeliku ülekoormuseni ja hüperviskoossuseni, nagu iga teisegi intravenoosse immuunglobuliini puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid: inimese normaalimmunoglobuliinid veenisiseseks manustamiseks, ATC-kood: J06BA02
Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt G-immunoglobuliini (IgG) koos laia spektri infektsioonide vastaste antikehadega.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab normaalses populatsioonis esinevaid immunoglobuliin G antikehasid. Tavaliselt valmistatakse preparaat plasmakogumist, mis sisaldab annetusi vähemalt 1000 doonorilt. Immunoglobuliin G alaklasside jaotus on proportsionaalne inimplasma omaga. Piisava preparaadi annusega võib ebanormaalselt madala immunoglobuliin G taseme normaliseerida. Toimemehhanism ei ole täielikult selge (va asendusteraapia), kuid hõlmab immunomoduleeriva toime.

Flebogamma DIF-i kasutades viidi läbi 3 kliinilist uuringut, üks asendusraviks primaarse immuunpuudulikkusega patsientidel (nii täiskasvanute kui ka üle 6 aasta vanuste lastega) ja kaks immunomodulatsiooniks immunotrombotsütopeenilise purpuriga patsientidel (üks täiskasvanud patsientidel ja teine nii täiskasvanutel kui ka 3- kuni 16-aastastel lastel).

Müügiloa saamise järgses ohutusuuringus, milles osales 66 patsienti, oli Flebogamma DIF 100 mg/ml kasutamisel võimalike ravimiga seotud kõrvaltoimetega infusioonide sagedus suurem (18,46%, n = 24/130) kui Flebogamma 50 mg/ml kasutamisel (2,22%, n = 3/135). Kuid ühel Flebogamma DIF 100 mg/ml-ga ravitud uuringus osalejal tekkisid kõikide infusioonide ajal kerged peavaluepisoodid ja veel ühel patsiendil tekkis kahe infusiooni ajal kaks palavikuepisoodi. Tuleb arvestada, et nende kahe uuringus osaleja tõttu oli selles rühmas kõrvaltoimeid põhjustanud infusioonide esinemissagedus suurem. Kummaski rühmas ei olnud rohkem uuringus osalejaid, kellel oli rohkem kui üks kõrvaltoimetega infusioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimese normaalimmunoglobuliini biosaadavus inimese vereringes on intravenoosse manustamise järel kohene ja täielik.

Jaotumine

Preparaat jaotub suhteliselt kiiresti plasma ja ekstravasaalse vedeliku vahel, preparaadi võrdne jaotumine intra- ja ekstravasaalse vedelikuruumi vahel toimub 3–5 päeva jooksul.

Eritumine

Flebogamma DIF 100 mg/ml poolväärtusaeg on ligikaudu 34...37 päeva. Poolväärtusaeg võib patsienditi varieeruda, eriti primaarse immuunpuudulikkuse korral.

IgG ja IgG-kompleksid lagundatakse retikuloendoteelrakkudes.

Lapsed

Laste farmakokineetilistes näitajates ei tohiks olla mingeid farmakokineetilisi erinevusi.

Leetrite kokkupuute-eelne/-järgne profülaktika (vt viited)

Leetrite kokkupuute-eelse/-järgse profülaktika kohta vastuvõtlikel patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Flebogamma DIF 100 mg/ml vastab leetrite antikehade suhtes kehtestatud tugevuse minimaalsele alampiirile 0,36 x Bioloogiliste Ainete Hindamis- ja Uurimiskeskuse (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) standardile. Annustamine põhineb farmakokineetika arvutustel, võttes arvesse kehakaalu, veremahtu ja immunoglobuliinide poolväärtusaega. Nende arvutuste põhjal prognoositakse:

- Seerumi tiiter 13,5 päeva pärast = 270 mRÜ/ml (annus: 0,4 g/kg). Selle korral on ohutusvaru kaks korda suurem WHO järgi kaitsvast tiitrist 120 mRÜ/ml
- Seerumi tiiter 22 päeva pärast ($t_{1/2}$) = 180 mRÜ/ml (annus: 0,4 g/kg)
- Seerumi tiiter 22 päeva pärast ($t_{1/2}$) = 238,5 mRÜ/ml (annus: 0,53 g/kg – kokkupuute-eelne profülaktika)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja hiirte peal on läbi viidud ühekordse annuse toksilisust uurivad katsed. Surmajuhtumite puudumine Flebogamma DIF-iga läbi viidud mittekliiniliste katsete puhul (annused kuni 2500 mg/kg) ja igasuguste oluliste negatiivsete hingamisele, vereringele ja kesknärvisüsteemile mõjuvate kõrvalmõjude puudumine katseloomades toetab Flebogamma DIF-i ohutust.

Korduvtoksisuse ja embrüofetaaltoksisuse uuringud ei ole läbiviidavad antikehade tekke ja häirivate mõjude tõttu. Toimet vastündinud lapse immuunsüsteemile ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

D-sorbitool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega ega teiste IVIg preparaatidega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml, 100 ml või 200 ml lahus II tüüpi klaasist klorobutüülkummist korgiga viaalis.

Pakendi suurus: 1 viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist peab preparaat saavutama toatemperatuuri (mitte üle 30 °C).

Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv ja värvitu või kergelt kollakas. Häguseid või tahkeid osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/404/006-008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. aprilli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (0,5 g)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg), millest vähemalt 97% on IgG.

0,5 g / 10 ml

3. ABIAINED

D-sorbitool, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/404/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg), millest vähemalt 97% on IgG.
Maksimaalne IgA sisaldus on 50 mikrogrammi/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. ABIAINED

D-sorbitool, süstevesi. Vt täpsemat teavet infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus.

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT (5 g, 10 g ja 20 g)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg), millest vähemalt 97% on IgG.

3. ABIAINED

D-sorbitool, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Riputamiseks tõmmake siit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (0,5 g ja 2,5 g)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

Riputamiseks tõmmake siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (5 g, 10 g ja 20 g)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 100 mg inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg), millest vähemalt 97% on IgG.
Maksimaalne IgA sisaldus on 100 mikrogrammi/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. ABIAINED

D-sorbitool, süstevesi. Vt täpsemat teavet infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT (5 g)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus

5 g / 50 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Riputamiseks tõmmake siit
Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT (10 g ja 20 g)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 100 mg inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg), millest vähemalt 97% on IgG.

3. ABIAINED

D-sorbitool, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA SISU

Infusioonilahus

10 g/100 mg

20 g/200 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Riputamiseks tõmmake siit
Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusioonilahus

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Flebogamma DIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Flebogamma DIF'i kasutamist
3. Kuidas Flebogamma DIF'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Flebogamma DIF'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Flebogamma DIF ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Flebogamma DIF

Flebogamma DIF sisaldab inimese normaalimmunoglobuliini, inimese vereplasmast (osa doonorite verest) valmistatud puhastatud valku. See ravim kuulub intravenoossete immuunglobuliinide klassi. Neid ravimeid kasutatakse juhul, kui organismi kaitsesüsteem ei tööta korralikult.

Milleks Flebogamma DIF'i kasutatakse

Täiskasvanute, laste ja noorukite (vanuses 2...18 aastat) ravi (Flebogamma DIF'i kasutatakse asendusravina) ebapiisava antikehade hulga järgneva kahe seisundi puhul:

- Patsiendid, kellel on primaarne immuunpuudulikkuse sündroom (PID), kaasasündinud antikehade vähesus (1. rühm)
- Patsiendid, kellel on sekundaarse immuunpuudulikkuse sündroomid raskete või korduvate infektsioonidega, kellel ei ole olnud antimikroobne ravi efektiivne ning on kas **tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus*** või seerumi IgG sisaldus < 4 g/l (2. rühm).

* Tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF) = IgG antikeha tiiter ei tõuse vähemalt kahekordseks pneumokoki antigeeni polüsahhariid- ja polüpeptiid vaktsiinide suhtes.

Leetrite ravi vastuvõtlikel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastat), kellele leetritevastane aktiivne vaktsineerimine ei ole näidustatud või soovitatav.

Teatud autoimmuunhaigustega täiskasvanute, laste ja noorukite (vanuses 2...18 aastat) ravi (immunomodulatsiooniks). Need patsiendid võib jagada viide rühma:

- Patsiendid primaarse immuuntrombotsütopeeniaga (ITP). Haigus, mille puhul vereliistakute hulk veres on oluliselt vähenenud. Vereliistakud moodustavad olulise osa hüübimisprotsessist ja nende hulga vähenemine võib põhjustada soovimatut veritsemist ja verevalumeid. Seda preparaati kasutatakse ka vereliistakute hulga korrigeerimiseks operatsioonieelselt neil patsientidel, kellel on kõrge risk verejooksudeks.

- Guillain Barré sündroomiga patsiendid, mille puhul immuunsüsteem kahjustab närve ja ei lase neil õigesti töötada.
- Kawasaki tõvega patsiendid (sel juhul koos atsetüülsalitsüülhapperaviga), peamiselt lastel esinev, mille puhul keha veresooned (arterid) laienevad;
- krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia, harv progresseeruv haigus, mis põhjustab jäsemete nõrkust, tuimust, valu ja väsimust;
- multifokaalne motoorne neuropaatia, harv haigus, mis põhjustab aeglaselt progresseeruvat asümmeetrilist jäsemete nõrkust, sensoorete häireteta.

2. Mida on vaja teada enne Flebogamma DIF'i kasutamist

Flebogamma DIF'i ei tohi kasutada,

- kui olete inimese normaalimmunoglobuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil ei ole veres piisavalt A-immunoglobuliini (IgA) või teil on tekkinud IgA tüüpi antikehad.
- kui teil on fruktoosi talumatus, harvaesinev geneetiline haigus, mille puhul fruktoosi lõhustavat ensüümi ei toodeta. Imikutel ja väikelastel (vanuses 0...2 aastat) ei pruugi pärilik fruktoositalumatus olla veel diagnoositud ning võib olla surmaga lõppev, seega ei tohi neile seda ravimit anda (vt erihoiatusi abiainetete kohta käesoleva lõigu lõpus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Flebogamma DIF'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatud kõrvaltoimed võivad tekkida sagedamini:

- kiire infusiooni korral;
- kui teile manustatakse Flebogamma DIF'i esmakordselt või olete varem kasutanud teist inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg) preparaati või teie eelmisest infusioonist on möödunud pikk aeg (näiteks mitu nädalat). Teid jälgitakse hoolikalt, kuni infusioonist on möödunud üks tund ning jälgitakse võimalike kõrvaltoimete tekke osas.

Allergilised reaktsioonid on harvad. Need võivad esineda eriti siis, kui teil pole veres piisavalt IgA tüüpi immuunglobuliini või teil on tekkinud IgA vastu antikehad.

Varasemate riskifaktoritega patsiendid

Palun teatage oma arstile, kui teil esineb mõni muu meditsiiniline seisund ja/või haigus, kuna eelnevalt esineva trombootiliste seisundite (verehüüvete moodustumine veres) riskifaktoritega patsientidel on vajalik järelevalve. Kindlasti teavitage oma arsti kui teil on:

- diabeet
- kõrge vererõhk
- esinenud veresoonekonna haigusi või tromboose
- ülekaal
- vere mahu vähenemine
- haiguseid, mis suurendavad vere viskoossust
- vanus üle 65 aasta

Neeruprobleemiga patsiendid

Kui teil on neeruhaigus ja saate Flebogamma DIF'i esmakordselt, võib teil tekkida neeruhaire.

Arst arvestab teie riskitegureid ja võtab kasutusele vajalikke meetmeid, näiteks vähendab infusiooni kiirust või lõpetab ravi.

Mõju vereanalüüsidele

Pärast Flebogamma DIF'i saamist võib see mõne aja jooksul mõjutada teatavate vereanalüüside (seroloogiliste analüüside) tulemusi. Kui teile tehakse pärast Flebogamma DIF'i saamist vereanalüüs, öelge analüüsi võtvale isikule või oma arstile, et teile on manustatud seda ravimit.

Erihoiatus ohutuse suhtes

Kui ravimeid valmistatakse inimverest või -plasmast, võetakse tarvitusele teatud abinõud, et vältida nakkuste edasikandmist patsientidele. Nende hulka kuuluvad:

- vere- ja plasmadoonorite hoolikas valik, et välistada need doonorid, kes võivad olla potentsiaalsed nakkuse edasikandjad;
- iga vereploovutuse ning plasmapuulide testimine viiruste ning nakkuste leidmiseks;
- vere ja plasma töötlemise protsessi sammude lisamine, mis eemaldavad viirused või muudavad need kahjutuks.

Hoolimata nendest ettevaatusabinõudest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud preparaatide manustamise korral kunagi täielikult välistada viiruse edasikandumist. See kehtib nii tundmatute ja peidusolevate viiruste kui ka muud tüüpi nakkuste kohta.

Eelpoolmainitud ettevaatusabinõud on efektiivsed kestaga viiruste, nagu immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus ja C-hepatiidi viirus puhul, samuti ilma kestata A-hepatiidi viiruse ja parvoviirus B19 puhul.

Immunoglobuliin ei ole tõenäoliselt seostatud A-hepatiidi või parvoviirus B19 nakkustega sel põhjusel, et nende nakkuste vastased antikehad, mida antud ravim sisaldab, kaitsevad organismi.

Väga soovitatav on iga Flebogamma DIF-i manustamise järgselt üles kirjutada ravimi nimi ja partii number (märgitud sildile ja karbile pärast „Partii nr/Lot“), et säiliks täpsed andmed kasutatud partii kohta.

Lapsed ja noorukid

Flebogamma DIF'i infusiooni ajal tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid (kehatemperatuur, vererõhk, südame löögisagedus ja hingamissagedus).

Muud ravimid ja Flebogamma DIF

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid.
- Mõju vaktsiinidele: Flebogamma DIF võib vähendada teatud tüüpi vaktsiinide (nõrgestatud elusviirusvaktsiinid) efektiivsust. Punetiste, mumps ja tuulerõugete vastast vaktsiini võib manustada pärast 3 kuu möödumist selle ravimi saamisest. Leetrite vastu vaktsineerimisel peab see periood olema 1 aasta.

- Ravi ajal Flebogamma DIF-iga peate vältima kehast vee eritumist suurendavate ravimite (lingudiureetikumide) samaaegset kasutamist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsientidel võib tekkida ravi ajal reaktsioone (näiteks pearinglus või iiveldus), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Flebogamma DIF sisaldab sorbitooli

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrampid või kõhulahtisus.

Flebogamma DIF sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 7,35 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 100 ml annuses. See on võrdne 0,37%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Flebogamma DIF'i kasutada

Flebogamma DIF'i manustatakse süstina teie veeni (intravenoosne manustamisviis). Ravimit võib ise manustada, kui haiglapersonal või tervishoiutöötaja on teid selleks täielikult ette valmistanud. Te peate infusioonilahuse valmistama täpselt nii, nagu teile näidati, et takistada pisikute lahusesse sattumist. Ravimit ei tohi endale manustada üksi olles; alati peab olema teie kõrval tervishoiutöötaja, kes on kogenud ravimi ettevalmistamises, kanüüli paigaldamises, manustamises ja kõrvaltoimete suhtes jälgimises.

Teile manustatava annuse suuruse määrab kindlaks teie arst, lähtudes teie haigusest ja kehakaalust (vt lõiku „Teave tervishoiutöötajatele” selle infolehe lõpus).

Infusiooni alguses manustatakse teile Flebogamma DIF'i aeglaselt (0,01...0,02 ml/kg/min). Sõltuvalt sellest, kui mugavalt te ennast tunnete, võib teie arst järk-järgult suurendada infusioonikiirust (kuni 0,1 ml/kg/min).

Kasutamine üle 2 aasta vanustel lastel

Annustamine laste puhul ei erine täiskasvanute omast, kuna ravimi annus määratakse sõltuvalt laste haigusest ja kehakaalust.

Kui te kasutate Flebogamma DIF'i rohkem kui ette nähtud

Kui teile on manustatud rohkem Flebogamma DIF'i kui ette nähtud, võib teie keha vastu võtta liiga palju vedelikku. See võib juhtuda eriti sel juhul, kui te olete riskigrupi patsient, näiteks eakas või südame- või neeruprobleemidega patsient. Teatage oma arstile viivitamatult.

Kui te unustate Flebogamma DIF'i kasutada

Teatage viivitamatult oma arstile või apteekrile ning järgige tema instruktsioone. Teile ei tohi manustada kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Harvaesinevatel ja üksikutel juhtudel on immunoglobuliini preparaatide kasutamisega seostatud järgmiseid kõrvaltoimeid. **Kui teil tekib infusiooni ajal või pärast seda ükskõik milline kõrvaltoime, teatage kohe tervishoiutöötajale:**

- Järsk vererõhu langus ja üksikutel juhtudel anafülaktiline šokk (mille nähud on muu hulgas lööve, hüpotensioon, südamepekslemine, vilistav hingamine, köha, aevastamine ja hingamisraskused). See võib esineda ka juhtudel, kui eelnevatel manustamiskordadel pole patsiendil ülitundlikkust ravimi suhtes ilmnenu.
- Mittenakkusliku meningiidi juhtumid (mille nähud on peavalu, valguse kartus või mittetalumine, kaela jäikus).
- Vere punaliblede arvu ajutise vähenemise juhtumid (pöörduv hemolüütiline aneemia/hemolüüs).
- Mõõduvate nahareaktsioonide juhtumid (nahal avalduvad kõrvaltoimed).
- Seerumi kreatiniinitaseme (neerufunktsiooni mõõtev analüüs) tõus ja/või äge neerupuudulikkus (mille nähud on valu alaseljas, väsimus, uriinihulga vähenemine).
- Trombemboolilised reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt (pigistustunne rinnus ja südametegevuse kiirenemine), insult (näo, käsivarre või sääre lihase nõrkus, kõnehäire või kõnest arusaamise häire), kopsuembolia (hingeldus, valu rindkeres ja väsimus), süvaveenitromboos (jäsme valu ja turse).
- Vereülekandega seotud äge kopsukahjustus, mis põhjustab hüpoksiat (hapnikupuudus), hingeldust (hingamisraskus), tahhünoed (kiire hingamine), tsüanoosi (vere hapnikuvaegus), palavikku ja hüpotensiooni.

Muud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 infusioonil 10st):

- peavalu
- palavik (kehatemperatuuri tõus)
- tahhükardia (südame töö kiirenemine)
- hüpotensioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 infusioonil 100st):

- bronhiit
- nasofarüngiit
- pearinglus (merehaigus)
- hüpertensioon
- vererõhu tõus
- vilistav hingamine
- rögaeritusega köha
- kõhuvalu (sealhulgas ülakõhuvalu)
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- urtikaaria
- sügelus

- nahalööve
- seljavaalu
- müalgia (lihasvalu)
- artralgia (liigesvalu)
- vappekülm või külmavärinad
- valu
- reaktsioon süstekohal
- Coombsi test positiivne
- vererõhu langus

Harv (võib esineda kuni 1 infusioonil 1000st):

- ülitundlikkus
- ebanormaalne käitumine
- migreen
- vererõhu kõikumine
- õhetus
- köha
- astma
- hingeldus (hingamisraskus)
- ninaverejooks
- ebamugavustunne ninas
- kõrivalu
- kontaktdermatiit
- hüperhidroos (liighigistamine)
- lööve
- lihasspasmid
- kaelavalu
- jäsemevalu
- uriinipeetus
- astenia (kurnatus)
- valu rinnus
- reaktsioonid infusioonikohal (punetus, ekstrasatsatsioon, põletik, valu)
- reaktsioonid süstekohal (sealhulgas turse, valu, sügelus ja paistetus süstekohal)
- perifeerne turse
- alaniini aminotransferaasi (maksa transaminaas) aktiivsuse tõus

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel täheldati peavalu, palaviku, südame löögisageduse kiirenemise ja madala vererõhu suuremat osakaalu kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Flebogamma DIF'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahus peaks olema läbipaistev või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune või selles on sade.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Flebogamma DIF sisaldab

- Toimeaine on inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg). Üks ml sisaldab 50 mg inimese normaalimmunoglobuliini, millest vähemalt 97% on IgG.

Iga 10 ml viaal sisaldab: 0,5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 50 ml viaal sisaldab: 2,5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 100 ml viaal sisaldab: 5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 200 ml viaal sisaldab: 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 400 ml viaal sisaldab: 20 g inimese normaalimmunoglobuliini

IgG alaliikide osakaal ravimis on ligikaudu 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ ja 2,2% IgG₄. Sisaldab IgA-d (vähem kui 50 mikrogrammi/ml).

- Teised koostisained on sorbitool ja süstevesi (vt lõik 2. lisainformatsiooni koostisainete kohta).

Kuidas Flebogamma DIF välja näeb ja pakendi sisu

Flebogamma DIF on infusioonilahus. Lahus on selge või kergelt opalestseeruv ning värvitu või kergelt kollakas.

Flebogamma DIF'i tarnitakse viaalides, kogusteks on 0,5 g/10 ml-s, 2,5 g/50 ml-s, 5 g/100 ml-s, 10 g/200 ml-s ja 20 g/400 ml-s.

Pakendi suurus: 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

IT

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

PL

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

PT

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (edasise info saamiseks vt lõik 3):

Manustamisviis

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest võib osutuda vajalikuks annuse individuaalne kohandamine igale patsiendile. Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib osutuda vajalikuks kehakaalul põhinevat annust muuta. Alltoodud annustusskeemid on toodud juhendina.

Annusesoovitused on kokkuvõtlikult välja toodud järgnevas tabelis:

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
<u>Asendusravi:</u>		
Primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid	Algannus: 0,4...0,8 g/kg Säilitusannus: 0,2...0,8 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
Sekundaarsed immuunpuudulikkused	0,2...0,4 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
<u>Leetrite kokkupuute-eelne/järgne profülaktika:</u>		
Kokkupuutejärgne profülaktika vastuvõtlikel patsientidel	0,4 g/kg	Niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul, võib korrata üks kord 2 nädala järel, et tagada leetrite antikehade sisaldus seerumis > 240 mRÜ/ml
Kokkupuutejärgne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,4 g/kg	Lisaks säilitusravile manustada lisaannusena 6 päeva jooksul alates kokkupuutest
Kokkupuute-eelne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,53 g/kg	Kui patsient saab iga 3...4 nädala järel säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral vähemalt tasemeni 0,53 g/kg
<u>Immunomodulatsioon:</u>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või 0,4 g/kg ööpäevas	esimesel päeval, tõenäoliselt on vaja 1 kord korrata järgneva 3 päeva jooksul 2...5 ööpäeva jooksul
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 ööpäeva jooksul
Kawasaki tõbi	2 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg	jagatud annustena 2...5 päeva jooksul iga 3 nädala järel jagatud annustena 1...2 päeva jooksul
Multifokaalne motoorne neuropaatia	Algannus: 2 g/kg Säilitusannus: 1 g/kg või 2 g/kg	jagatud annustena 2...5 järjestikuse päeva jooksul iga 2...4 nädala järel iga 4...8 nädala järel jagatud annustena 2...5 päeva jooksul

Esmalt soovitatakse Flebogamma DIF'i infusioonilahust manustada veeni esimese 30 minuti jooksul kiirusega 0,01...0,02 ml/kg/min. Kui see ei tekita patsiendis vastureaktsiooni, võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada kuni see on maksimaalselt 0,1 ml/kg/min.

Kroonilise ITP-ga patsientidel saavutati kliinilistes katsetes märgatav tõus keskmises trombotsüütide arvus (64 000/ μ l), kuigi see ei saavutanud normaalset taset.

Lapsed

Annustamine lähtub iga näidustuse juures kehakaalust ja kohandatakse vastavalt ülalmainitud tingimustele kliinilise vastuse põhjal, annustamine lastel ei erine täiskasvanutest.

Sobimatus

Flebogamma DIF'i ei tohi segada teiste ravimitega ega veenisiseselt kasutatavate vedelikega. Seda peab manustama eraldi veenitee liini kaudu.

Ettevaatusabinõud

Sorbitool

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

On rangelt soovitatav, et iga kord, kui Flebogamma DIF'i patsiendile manustatakse, kirjutatakse üles ravimpreparaadi nimi ja partii number, et säiliks täpsed andmed kasutatud partii ja patsiendi kohta.

Käsitsemis- ja hävitamisjuhend

Enne kasutamist peab preparaat saavutama toatemperatuuri (mitte üle 30 °C).

Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv ning värvitu või kergelt kollakas. Ärge kasutage Flebogamma DIF'i, kui märkate, et lahus on hägune või sellesse on tekkinud sade.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusioonilahus

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Flebogamma DIF ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Flebogamma DIF'i kasutamist
3. Kuidas Flebogamma DIF'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Flebogamma DIF'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Flebogamma DIF ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Flebogamma DIF

Flebogamma DIF sisaldab inimese normaalimmunoglobuliini, inimese vereplasmast (osa doonorite verest) valmistatud puhastatud valku. See ravim kuulub intravenoossete immuunglobuliinide klassi. Neid ravimeid kasutatakse juhul, kui organismi kaitsesüsteem ei tööta korralikult.

Milleks Flebogamma DIF'i kasutatakse

Täiskasvanute, laste ja noorukite (vanuses 2...18 aastat) ravi (Flebogamma DIF'i kasutatakse asendusravina) ebapiisava antikehade hulga järgneva kahe seisundi puhul:

- Patsiendid, kellel on primaarne immuunpuudulikkuse sündroom (PID), kaasasündinud antikehade vähesus (1. rühm)
- Patsiendid, kellel on sekundaarse immuunpuudulikkuse sündroomid raskete või korduvate infektsioonidega, kellel ei ole olnud antimikroobne ravi efektiivne ning on kas **tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus*** või seerumi IgG sisaldus < 4 g/l (2. rühm).

* Tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF) = IgG antikeha tiiteri ei tõuse vähemalt kahekordseks pneumokoki antigeneeni polüsahhariid- ja polüpeptiid vaktsiinide suhtes.

Leetrite ravi vastuvõtlikel täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (2...18 aastat), kellele leetritevastane aktiivne vaktsineerimine ei ole näidustatud või soovitatav.

Teatud autoimmuunhaigustega täiskasvanute, laste ja noorukite (vanuses 2...18 aastat) ravi (immunomodulatsiooniks). Need patsiendid võib jagada viide rühma:

- Patsiendid primaarse immuuntrombotsütopeeniaga (ITP). Haigus, mille puhul vereliistakute hulk veres on oluliselt vähenenud. Vereliistakud moodustavad olulise osa hüübimisprotsessist ja nende hulga vähenemine võib põhjustada soovimatut veritsemist ja verevalumeid. Seda preparaati kasutatakse ka vereliistakute hulga korrigeerimiseks operatsioonieelselt neil patsientidel, kellel on kõrge risk verejooksudeks.

- Guillain Barré sündroomiga patsiendid, mille puhul immuunsüsteem kahjustab närve ja ei lase neil õigesti töötada.
- Kawasaki tõvega patsiendid (sel juhul koos atsetüülsalitsüülhapperaviga), peamiselt lastel esinev, mille puhul keha veresooned (arterid) laienevad
- krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia, harv progresseeruv haigus, mis põhjustab jäsemete nõrkust, tuimust, valu ja väsimust;
- multifokaalne motoorne neuropaatia, harv haigus, mis põhjustab aeglaselt progresseeruvat asümmeetrilist jäsemete nõrkust, sensoorete häireteta.

2. Mida on vaja teada enne Flebogamma DIF'i kasutamist

Flebogamma DIF'i ei tohi kasutada,

- kui olete inimese normaalimmunoglobuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil ei ole veres piisavalt A-immunoglobuliini (IgA) või teil on tekkinud IgA tüüpi antikehad.
- kui teil on fruktoosi talumatus, harvaesinev geneetiline haigus, mille puhul fruktoosi lõhustavat ensüümi ei toodeta. Imikutel ja väikelastel (vanuses 0...2 aastat) ei pruugi pärilik fruktoositalumatus olla veel diagnoositud ning võib olla surmaga lõppev, seega ei tohi neile seda ravimit anda (vt erihoiatusi abiainetete kohta käesoleva lõigu lõpus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Flebogamma DIF'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatud kõrvaltoimed võivad tekkida sagedamini:

- kiire infusiooni korral
- kui teile manustatakse Flebogamma DIF'i esmakordselt või olete varem kasutanud teist inimese normaalimmunoglobuliini (IVIg) preparaati või teie eelmisest infusioonist on möödunud pikk aeg (näiteks mitu nädalat). Teid jälgitakse hoolikalt, kuni infusioonist on möödunud üks tund ning jälgitakse võimalike kõrvaltoimete tekke osas.

Allergilised reaktsioonid on harvad. Need võivad esineda eriti siis, kui teil pole veres piisavalt IgA tüüpi immuunglobuliini või teil on tekkinud IgA vastu antikehad.

Varasemate riskifaktoritega patsiendid

Palun teatage oma arstile, kui teil esineb mõni muu meditsiiniline seisund ja/või haigus, kuna eelnevalt esineva trombootiliste seisundite (verehüüvete moodustumine veres) riskifaktoritega patsientidel on vajalik järelevalve. Kindlasti teavitage oma arsti kui teil on:

- diabeet
- kõrge vererõhk
- esinenud veresoonkonna haigusi või tromboose
- ülekaal
- vere mahu vähenemine
- haiguseid, mis suurendavad vere viskoossust
- vanus üle 65 aasta

Neeruprobleemiga patsiendid

Kui teil on neeruhaigus ja saate Flebogamma DIF'i esmakordselt, võib teil tekkida neeruhäire.

Arst arvestab teie riskitegureid ja võtab kasutusele vajalikke meetmeid, näiteks vähendab infusiooni kiirust või lõpetab ravi.

Mõju vereanalüüsidele

Pärast Flebogamma DIF'i saamist võib see mõne aja jooksul mõjutada teatavate vereanalüüside (seroloogiliste analüüside) tulemusi. Kui teile tehakse pärast Flebogamma DIF'i saamist vereanalüüs, öelge analüüsi võtvale isikule või oma arstile, et teile on manustatud seda ravimit.

Erihoiatus ohutuse suhtes

Kui ravimeid valmistatakse inimverest või -plasmast, võetakse tarvitusele teatud abinõud, et vältida nakkuste edasikandmist patsientidele. Nende hulka kuuluvad:

- vere- ja plasmadoonorite hoolikas valik, et välistada need doonorid, kes võivad olla potentsiaalsed nakkuse edasikandjad;
- iga vereploovutuse ning plasmapuulide testimine viiruste ning nakkuste leidmiseks;
- vere ja plasma töötlemise protsessi sammude lisamine, mis eemaldavad viirused või muudavad need kahjutuks.

Hoolimata nendest ettevaatusabinõudest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud preparaatide manustamise korral kunagi täielikult välistada viiruse edasikandumist. See kehtib nii tundmatute ja peidusolevate viiruste kui ka muud tüüpi nakkuste kohta.

Eelpoolmainitud ettevaatusabinõud on efektiivsed kestaga viiruste, nagu immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus ja C-hepatiidi viirus puhul, samuti ilma kestata A-hepatiidi viiruse ja parvoviirus B19 puhul.

Immunoglobuliin ei ole tõenäoliselt seostatud A-hepatiidi või parvoviirus B19 nakkustega sel põhjusel, et nende nakkuste vastased antikehad, mida antud ravim sisaldab, kaitsevad organismi.

Väga soovitatav on iga Flebogamma DIF-i manustamise järgselt üles kirjutada ravimi nimi ja partii number (märgitud sildile ja karbile pärast „Partii nr/Lot“), et säiliks täpsed andmed kasutatud partii kohta.

Lapsed ja noorukid

Flebogamma DIF'i infusiooni ajal tuleb jälgida elutähtsaid näitajaid (kehatemperatuur, vererõhk, südame löögisagedus ja hingamissagedus).

Muud ravimid ja Flebogamma DIF

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid.
- Mõju vaktsiinidele: Flebogamma DIF võib vähendada teatud tüüpi vaktsiinide (nõrgestatud elusviirusvaktsiinid) efektiivsust. Punetiste, mumpsi ja tuulerõugete vastast vaktsiini võib manustada pärast 3 kuu möödumist selle ravimi saamisest. Leetrite vastu vaktsineerimisel peab see periood olema 1 aasta.

- Ravi ajal Flebogamma DIF-iga peate vältima kehast vee eritumist suurendavate ravimite (lingudiureetikumide) samaaegset kasutamist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsientidel võib tekkida ravi ajal reaktsioone (näiteks pearinglus või iiveldus), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Flebogamma DIF sisaldab sorbitooli

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

Flebogamma DIF sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 7,35 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 100 ml annuses. See on võrdne 0,37%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Flebogamma DIF'i kasutada

Flebogamma DIF'i manustatakse süstina teie veeni (intravenoosne manustamisviis). Ravimit võib ise manustada, kui haiglapersonal või tervishoiutöötaja on teid selleks täielikult ette valmistanud. Te peate infusioonilahuse valmistama täpselt nii, nagu teile näidati, et takistada pisikute lahusesse sattumist. Ravimit ei tohi endale manustada üksi olles, alati peab teie kõrval olema tervishoiutöötaja, kes on kogenud ravimi ettevalmistamises, kanüüli paigaldamises, manustamises ja kõrvaltoimete suhtes jälgimises.

Teile manustatava annuse suuruse määrab kindlaks teie arst, lähtudes teie haigusest ja kehakaalust (vt lõiku „Teave tervishoiutöötajatele” selle infolehe lõpus).

Infusiooni alguses manustatakse teile Flebogamma DIF'i aeglaselt (0,01ml/kg/min). Sõltuvalt sellest, kui mugavalt te ennast tunnete, võib teie arst järk-järgult suurendada infusioonikiirust (kuni 0,8 ml/kg/min).

Kasutamine üle 2 aasta vanustel lastel

Annustamine laste puhul ei erine täiskasvanute omast, kuna ravimi annus määratakse sõltuvalt laste haigusest ja kehakaalust.

Kui te kasutate Flebogamma DIF'i rohkem kui ette nähtud

Kui teile on manustatud rohkem Flebogamma DIF'i kui ette nähtud, võib teie keha vastu võtta liiga palju vedelikku. See võib juhtuda eriti sel juhul, kui te olete riskigrupi patsient, näiteks eakas või südame- või neeruprobleemidega patsient. Teatage oma arstile viivitamatult.

Kui te unustate Flebogamma DIF'i kasutada

Teatage viivitamatult oma arstile või apteekrile ning järgige tema instruksioone. Teile ei tohi manustada kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Harvaesinevatel ja üksikutel juhtudel on immunoglobuliini preparaatide kasutamisega seostatud järgmiseid kõrvalmõjusid. **Kui teil tekib infusiooni ajal või pärast seda ükskõik milline kõrvaltoime, teatage kohe tervishoiutöötajale:**

- Järsk vererõhu langus ja üksikutel juhtudel anafülaktiline šokk (mille nähud on muu hulgas lööve, hüpotensioon, südamepekslemine, vilistav hingamine, köha, aevastamine ja hingamisraskused). See võib esineda ka juhtudel, kui eelnevatel manustamiskordadel pole patsiendil ülitundlikkust ravimi suhtes ilmnenu.
- Mittenakkusliku meningiidi juhtumid (mille nähud on peavalu, valguse kartus või mittetalumine, kaela jäikus).
- Vere punaliblede arvu ajutise vähenemise juhtumid (pöörduv hemolüütiline aneemia/hemolüüs).
- Mõõduvate nahareaktsioonide juhtumid (nahal avalduvad kõrvaltoimed).
- Seerumi kreatiniinitaseme (neerufunktsiooni mõõtev analüüs) tõus ja/või äge neerupuudulikkus (mille nähud on valu alaseljas, väsimus, uriinihulga vähenemine).
- Trombemboolilised reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt (pigistustunne rinnus ja südametegevuse kiirenemine), insult (näo, käsivarre või sääre lihase nõrkus, kõnehäire või kõnest arusaamise häire), kopsuembolia (hingeldus, valu rindkeres ja väsimus), süvaveenitromboos (jäsme valu ja turse).
- Vereülekandega seotud äge kopsukahjustus, mis põhjustab hüpoksiat (hapnikupuudus), hingeldust (hingamisraskus), tahhünoed (kiire hingamine), tsüanoosi (vere hapnikuvaegus), palavikku ja hüpotensiooni.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 infusioonil 10st):

- peavalu

Sage (võib esineda kuni 1 infusioonil 10st):

- tahhükardia (südame töö kiirenemine)
- hüpotensioon (madal vererõhk)
- palavik (kehatemperatuuri tõus)
- vappekülm (külmavärinate tunne)
- iiveldus
- oksendamine
- seljavalu
- müalgia (lihasevalu)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 infusioonil 100st):

- ülitundlikkus
- influenza (gripp)
- pearinglus (mehaigus)
- treemor (värinad)
- fotofoobia (liigne valgustundlikkus)
- vertiigo

- hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- vilistav hingamine)
- kõhuvalu (sealhulgas valu ülakõhus)
- kõhulahtisus
- kõhupuhitus
- sügelus
- lööve
- jäsemete ebamugavustunne
- lihasspasmid ja lihaspinge
- kaelavalu
- jäsemevalu
- ebamugavustunne rinnus, valu rinnus
- väsimus
- külmatunne
- halb enesetunne
- perifeerne turse
- südame löögisageduse tõus
- segasus
- uroinfektsioon
- aseptiline meningiit (mittenakkuslik meningiit)
- vere puna- ja valgeliblede vähenemine
- anoreksia (isupuudus)
- unetus
- radikulaarne sündroom (kaela- või seljavalu või muud sümptomid, näiteks tuimus, kihelus või nõrkus kätes või jalgades)
- vasovagaalne sünkkoop (ajutine teadvusekaotus)
- konjunktiviit (silmade sidekesta põletik)
- makulopaatia (silmade võrkkesta tähni haigus)
- nägemise hägustumine
- kõrvavalu
- tsüanoos (naha sinakus)
- vererõhu tõus või langus
- õhetus
- hematoom
- tromboos
- lümfödeem
- hingeldus (hingamisraskus)
- ninaverejooks
- ninatilkumine (liigne lima)
- siinuste valu
- ülemiste hingamisteede kõha sündroom
- kõhupiirkonna ebamugavustunne ja kõhupuhitus
- suukuivus
- veriokse
- akne
- alopeetsia
- hüperhidroos (liighigistamine)
- ekhümoos (suur naha verevalum)
- erüteem (nahapunetus)
- artralgia (liigesvalu)
- lihaste-luustiku ebamugavustunne
- infusiooniga seotud reaktsioon, infusioonikoha reaktsioon (sealhulgas infusioonikoha punetus ja valu)
- närvilisus
- gripilaadne haigus
- füüsilise tervise üldine halvenemine
- langenud hemoglobiinisisaldus

- retikulotsüütide arvu suurenemine
- südame löögisageduse aeglustumine

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel täheldati peavalu, külmavärinate, palaviku, iivelduse, oksendamise, madala vererõhu, südame löögisageduse kiirenemise ja seljavalu suuremat osakaalu kui täiskasvanutel. Tsüanoos (vere hapnikuvaegus) tekkis ühel lapsel, kuid mitte täiskasvanutel.

Kõrvaltoimete vähendamiseks võib üle minna Flebogamma DIF 50 mg/ml kasutamisele. Kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Flebogamma DIF'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahus peaks olema läbipaistev või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune või selles on sade.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Flebogamma DIF sisaldab

- Toimeaine on inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg). Üks ml sisaldab 100 mg inimese normaalimmunoglobuliini, millest vähemalt 97% on IgG.

Iga 50 ml viaal sisaldab: 5 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 100 ml viaal sisaldab: 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 200 ml viaal sisaldab: 20 g inimese normaalimmunoglobuliini

IgG alaliigi sisaldusprotsent on ligikaudu 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ ja 2,5% IgG₄. Sisaldab IgA-d (vähem kui 100 mikrogrammi/ml).

- Teised koostisained on sorbitool ja süstevesi (vt lõik 2. lisainformatsiooni koostisainete kohta).

Kuidas Flebogamma DIF välja näeb ja pakendi sisu

Flebogamma DIF on infusioonilahus. Lahus on selge või kergelt opalestseeruv ning värvitu või kergelt kollakas.

Flebogamma DIF'i tarnitakse viaalides, kogusteks on: 5 g/50 ml, 10 g/100 ml ja 20 g/200 ml.

Pakendi suurus: 1 viaal.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL

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

CZ

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

DE

Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR

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

IT

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

PL

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

PT

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (edasise info saamiseks vt lõik 3):

Manustamisviis

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest võib osutuda vajalikuks annuse individuaalne kohandamine igale patsiendile. Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib osutuda vajalikuks kehakaalul põhinevat annust muuta. Alltoodud annustusskeemid on toodud juhendina.

Annusesoovitused on kokkuvõtlikult välja toodud järgnevas tabelis:

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
Asendusravi:		
Primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid	Algannus: 0,4...0,8 g/kg Säilitusannus: 0,2...0,8 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel
Sekundaarsed immuunpuudulikkused	0,2...0,4 g/kg	iga 3 kuni 4 nädala järel

Näidustus	Annus	Infusioonide sagedus
<u>Leetrite kokkupuute-eelne/järgne profülaktika:</u>		
Kokkupuutejärgne profülaktika vastuvõtlikel patsientidel	0,4 g/kg	Niipea kui võimalik ja 6 päeva jooksul, võib korrata üks kord 2 nädala järel, et tagada leetrite antikehade sisaldus seerumis > 240 mRÜ/ml
Kokkupuutejärgne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,4 g/kg	Lisaks säilitusravile manustada lisaannusena 6 päeva jooksul alates kokkupuutest
Kokkupuute-eelne profülaktika primaarse/sekundaarse immuunpuudulikkusega patsientidel	0,53 g/kg	Kui patsient saab iga 3...4 nädala järel säilitusannuse vähem kui 0,53 g/kg, tuleb seda annust suurendada ühel korral vähemalt tasemeni 0,53 g/kg
<u>Immunomodulatsioon:</u>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või	esimesel päeval, tõenäoliselt on vaja 1 kord korrata järgneva 3 päeva jooksul
	0,4 g/kg ööpäevas	2...5 ööpäeva jooksul
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 ööpäeva jooksul
Kawasaki tõbi	2 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Algannus: 2 g/kg	jagatud annustena 2...5 päeva jooksul
	Säilitusannus: 1 g/kg	iga 3 nädala järel jagatud annustena 1...2 päeva jooksul
Multifokaalne motoorne neuropaatia	Algannus: 2 g/kg	jagatud annustena 2...5 järjestikuse päeva jooksul
	Säilitusannus: 1 g/kg	iga 2...4 nädala järel
	või 2 g/kg	iga 4...8 nädala järel jagatud annustena 2...5 päeva jooksul

Esmalt soovitatakse Flebogamma DIF'i infusioonilahust manustada veeni esimese 30 minuti jooksul kiirusega 0,01 ml/kg/min. Kui see on talutav, tõstke kiirus järgnevas 30 minutiks 0,02 ml/kg/min peale. Kui see on talutav, tõstke kiirus järgnevas 30 minutiks 0,04 ml/kg/min peale. Kui patsient talub infusiooni hästi, võib 30-minutiliste intervallidega kiirust täiendavalt 0,02 ml/kg/min võrra tõsta kuni maksimumini 0,08 ml/kg/min.

On leitud, et kõrvalmõjude sagedus IVIg-le suureneb koos infusiooni kiirusega. Esialgsete infusioonide puhul peaks tilkumiskiirus olema väike. Kui ravimi kõrvalmõjusid ei esine, võib järgnevatel kordadel infusiooni kiirust vähehaaval suurendada kuni maksimumikiiruseni. Patsientide puhul, kellel esineb kõrvalmõjusid, soovitatakse järgnevatel kordadel infusiooni kiirust vähendada ning piirata maksimaalset kiirust 0,04 ml/kg/min või manustada IVIg 5%-lise kontsentratsiooniga.

Lapsed

Annustamine lähtub iga näidustuse juures kehakaalust ja kohandatakse vastavalt ülalmainitud tingimustele kliinilise vastuse põhjal, annustamine lastel ei erine täiskasvanutest.

Sobimatus

Flebogamma DIF'i ei tohi segada teiste ravimitega ega veenisiseselt kasutatavate vedelikega. Seda peab manustama eraldi veenitee liini kaudu.

Ettevaatusabinõud

Sorbitool

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim ei mõjuta vere glükoositaset.

On rangelt soovitatav, et iga kord, kui Flebogamma DIF'i patsiendile manustatakse, kirjutatakse üles ravimpreparaadi nimi ja partii number, et säiliks täpsed andmed kasutatud partii ja patsiendi kohta.

Käsitsemis- ja hävitamisjuhend

Enne kasutamist peab preparaat saavutama toatemperatuuri (mitte üle 30 °C).

Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv ning värvitu või kergelt kollakas.
Ärge kasutage Flebogamma DIF'i, kui märkate, et lahus on hägune või sellesse on tekkinud sade.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.