**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

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

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

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):
$IgG_1$ 66,6 %
$IgG_2$ 28,5 %
$IgG_3$ 2,7 %
$IgG_4$ 2,2 %

Tuhkarokko-IgG-vasta-aineiden minimipitoisuus on 4,5 IU/ml.

IgA-sisällön maksimimäärä on 50 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

<u>Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:</u>

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen**

**toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l

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

Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla aikuisilla, lapsilla ja nuorilla (2–18 vuotta), joille aktiivinen immunisaatio on vasta-aiheista tai ei-suositeltavaa.

Viralliset suositukset laskimoon annettavien ihmisen immunoglobuliinien käytöstä tuhkarokon altistumista edeltävään tai sen jälkeiseen ehkäisyyn ja aktiiviseen immunisaatioon on myös otettava huomioon.

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

IVIg-hoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunijärjestelmän sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

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

Seuraavat annokset ovat vain ohjeellisia.

*Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä*

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

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

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

*Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutoksissa (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)*

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

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

*Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy*

Altistumisen jälkeinen ehkäisy
Tuhkarokolle altistuneelle sairastustumisalttiille potilaalle mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta annetulla 0,4 g/kg:n annoksella saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 2 viikon ajaksi. Pitoisuus seerumissa on mitattava ja dokumentoitava 2 viikon jälkeen. Tällöin voidaan tarvittaessa antaa toinen 0,4 g/kg:n annos, jotta pitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml.

Jos primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastava potilas on altistunut tuhkarokolle ja potilas saa säännöllisiä IVIg-infuusioita, on harkittava ylimääräisen IVIg-annoksen antamista mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta. Annoksella 0,4 g/kg saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 2 viikon ajaksi.

Altistumista edeltävä ehkäisy
Jos primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastava potilas on vaarassa altistua tuhkarokolle ja potilaan IVIg-ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran 0,53 g/kg:aan. Tällä saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 22 päivän ajaksi infuusiosta.

***Immunomodulaatio:***

*Primaarissa immuunitrombosytopeniassa (ITP)*

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:
- 0,8–1 g/kg päivänä 1. Tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivän ajan. Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

*Guillain-Barrén oireyhtymässä*

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

*Kawasakin taudissa*

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

*Kroonisessa tulehduksellisessa demyelinoivassa polyneuropatiassa (CIDP)*

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.
Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.
Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.
Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitovasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

*Multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa (MMN)*

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.
Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.
Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.
Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitovasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.
Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

| Käyttöaihe | Annos | Infuusioiden tiheys |
|---|---|---|
| Korvaushoito: | | |
| Primaarit immuunipuutosoireyhtymät | Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg<br><br>Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg | <br><br><br>3–4 viikon välein |
| Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset) | 0,2–0,4 g/kg | 3–4 viikon välein |
| Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy: | | |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla potilailla | 0,4 g/kg | Mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta; annos voidaan tarvittaessa toistaa yhden kerran 2 viikon jälkeen, jotta tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,4 g/kg | Ylimääräisenä annoksena ylläpitohoidon lisäksi 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta |
| Altistumista edeltävä ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,53 g/kg | Jos potilaan ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran vähintään 0,53 g/kg:aan |
| Immunomodulaatio: | | |
| Primaari immuunitrombosytopenia | 0,8–1 g/kg<br><br>tai<br><br>0,4 g/kg/vrk | 1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa<br><br><br>2–5 päivän ajan |
| Guillain-Barrén oireyhtymä | 0,4 g/kg/vrk | 5 päivän ajan |
| Kawasakin tauti | 2 g/kg | yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi |
| Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP) | Aloitusannos: 2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos: 1 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana<br><br>3 viikon välein jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana |

| | | |
|---|---|---|
| Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN) | Aloitusannos:<br>2 g/kg | jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana |
| | Ylläpitoannos:<br>1 g/kg | 2–4 viikon välein |
| | tai | |
| | 2 g/kg | 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana |

*Pediatriset potilaat*

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

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

*Maksan vajaatoiminta*
Näyttöä annoksen muuttamisen tarpeellisuudesta ei ole saatavilla.

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

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

Antotapa

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

## 4.3 Vasta-aiheet

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

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).
Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnostisoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

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

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**Sorbitoli**

**Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.**

**Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi saattaa olla vielä toteamatta. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkevalmisteet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, ellei sille ole kliinisesti ehdottoman välttämätöntä tarvetta ja vaihtoehtoisia hoitoja ei ole käytettävissä.**

**Kaikkien potilaiden aiemmat, perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavat oireet on selvitettävä tarkoin ennen tämän lääkevalmisteen antamista.**

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

*Käyttöön liittyvät varotoimet*
Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:
- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, antamalla alussa valmistetta hitaasti 0,01–0,02 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava kontrolloidussa sairaanhoitoympäristössä ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin, ja jotta varmistetaan, että ensihoitoa voidaan antaa välittömästi, jos ongelmia ilmenee. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että:
- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään (ks. 4.5).

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

Infuusioon liittyvä reaktio

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

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

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

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

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

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

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

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen. Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per $mm^3$, etupäässä granulosyyttisestä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

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

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

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysioireiden varalta. (Ks. kohtaa 4.8.)

Neutropenia/leukopenia

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

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

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

Serologisten kokeiden häiriöt

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

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

Taudinaiheuttajat

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

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

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

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

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 7,35 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 0,37 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

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

Loop-diureetit
Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville naisille. IVIg-tuotteiden on osoitettu läpäisevän istukan, enenevässä määrin viimeisen kolmanneksen aikana.

Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

Imetys

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta imetyksen aikana käytettynä ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta on annettava varoen imettäville äideille. Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, artralgia, verenpaineen aleneminen ja kohtalainen alaselkäkipu
- palautuvat hemolyyttiset reaktiot, etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB, ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia

- (harvoin) äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmilla hoitokerroilla yliherkkä
- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (mukaan lukien ihon punahukka [lupus erythematosus cutaneus], jonka esiintymistiheys on tuntematon)
- (hyvin harvoin) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi
- (yksittäisissä tapauksissa) korjaantuva aseptinen meningiitti
- (yksittäisissä tapauksissa) seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- (yksittäisissä tapauksissa) keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI).

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

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

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Infektiot | Nenänielutulehdus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Psyykkiset häiriöt | Poikkeava käytös | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Hermosto | Migreeni | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Päänsärky | Hyvin yleinen | Yleinen |
| | Heitehuimaus | Yleinen | Melko harvinainen |
| Sydän | Takykardia | Yleinen | Yleinen |
| | Verenkiertoelinten häiriö | Melko harvinainen | Harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Verisuonisto | Hypertensio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Diastolinen hypertensio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Systolinen hypertensio | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Hypotensio | Yleinen | Yleinen |
| | Diastolinen hypotensio | Yleinen | Yleinen |
| | Verenpaineen vaihtelut | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Kasvojen punoitus | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Keuhkoputkitulehdus | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Hengenahdistus | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Astma | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Nenäverenvuoto | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Limaa tuottava yskä | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Yskä | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Hengityksen vinkuminen | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kurkunpään kipu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Epämukava tunne nenässä | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Oksentelu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Ylävatsakipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Vatsakipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Pahoinvointi | Yleinen | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Kutiseva ihottuma | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kosketusihottuma | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Nokkosihottuma | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kutina | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ihottuma | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Liikahikoilu | Melko harvinainen | Harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Artralgia | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Myalgia | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Selkäkipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Niskakipu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Kipu raajassa | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Lihaskouristukset | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Virtsaumpi | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume | Hyvin yleinen | Yleinen |
| | Rintakipu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Perifeerinen edeema | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Vilunväristykset | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kuumehorkka | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Voimattomuus | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Injektiokohdan reaktio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Infuusiokohdan eryteema | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Infuusiokohdan ekstravasaatio | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Injektiokohdan kutina | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Infuusiokohdan tulehdus | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Injektiokohdan turvotus | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Injektiokohdan edeema | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Infuusiokohdan kipu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Injektiokohdan kipu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Tutkimukset | Verenpaineen nousu | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Systolisen verenpaineen nousu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Systolisen verenpaineen lasku | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ruumiin lämpötilan nousu | Yleinen | Melko harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| | ALAT-arvon suureneminen | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Positiivinen Coombsin koe | Yleinen | Melko harvinainen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | Infuusioon liittyvä reaktio | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### 4.9 Yliannostus

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

Pediatriset potilaat

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, laskimoannosteluun, ATC-koodi: J06BA02.
Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, joka on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta saattavat palauttaa epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n tasot normaaleiksi.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi infuusion jälkeen biologisesti täysin käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa.

Jakautuminen
Se jakautuu varsin nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaristen lihasaitioiden välillä saavutetaan noin 3–5 päivässä.

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

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole odotettavissa eroja.

Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy (ks. viitteet)

Tuhkarokon altistumista edeltävää tai sen jälkeistä ehkäisyä sairastumisalttiilla potilailla ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Flebogamma DIF 50 mg/ml täyttää tuhkarokkovasta-aineiden voimakkuuden minimikriteerin 0,36 x CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) -standardia. Annostus perustuu farmakokineettisiin laskelmiin, joissa huomioidaan paino, veritilavuus ja immunoglobuliinien puoliintumisaika. Näiden laskelmien perusteella:

- vasta-ainetitteri seerumissa 13,5 päivän kohdalla = 270 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg). Tämä antaa yli kaksinkertaisen turvallisuusmarginaalin suhteessa WHO:n suojaavaan vasta-ainetitteriin 120 mIU/ml
- vasta-ainetitteri seerumissa 22 päivän kohdalla (t1/2) = 180 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg)
- vasta-ainetitteri seerumissa 22 päivän kohdalla (t1/2) = 238,5 mIU/ml (annos: 0,53 g/kg, altistusta edeltävä ehkäisy)

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

D-sorbitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kestoaika

Kaksi vuotta.

### 6.4 Säilytys

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 ºC) ennen käyttöä.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/001-005

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 100 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:
Ihmisen normaalia immunoglobuliinia ……..100 mg
(josta vähintään 97 % IgG:tä)

Yksi 50 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):
$IgG_1$ 66,6 %
$IgG_2$ 27,9 %
$IgG_3$ 3,0 %
$IgG_4$ 2,5 %

Tuhkarokko-IgG-vasta-aineiden minimipitoisuus on 9 IU/ml.

IgA-sisällön maksimimäärä on 100 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla aikuisilla, lapsilla ja nuorilla (2–18 vuotta), joille aktiivinen immunisaatio on vasta-aiheista tai ei-suositeltavaa.

Viralliset suositukset laskimoon annettavien ihmisen immunoglobuliinien käytöstä tuhkarokon altistumista edeltävään tai sen jälkeiseen ehkäisyyn ja aktiiviseen immunisaatioon on myös otettava huomioon.

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

IVIg-hoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunijärjestelmän sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

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

Seuraavat annokset ovat vain ohjeellisia.

*Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä*

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

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

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

*Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutoksissa (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset)*

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

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

*Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy*

Altistumisen jälkeinen ehkäisy
Tuhkarokolle altistuneelle sairastustumisalttiille potilaalle mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta annetulla 0,4 g/kg:n annoksella saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 2 viikon ajaksi. Pitoisuus seerumissa on mitattava ja dokumentoitava 2 viikon jälkeen. Tällöin voidaan tarvittaessa antaa toinen 0,4 g/kg:n annos, jotta pitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml.

Jos primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastava potilas on altistunut tuhkarokolle ja potilas saa säännöllisiä IVIg-infuusioita, on harkittava ylimääräisen IVIg-annoksen antamista mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta. Annoksella 0,4 g/kg saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 2 viikon ajaksi.

Altistumista edeltävä ehkäisy
Jos primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastava potilas on vaarassa altistua tuhkarokolle ja potilaan IVIg-ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran 0,53 g/kg:aan. Tällä saavutetaan todennäköisesti > 240 mIU/ml:n tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa vähintään 22 päivän ajaksi infuusiosta.

***Immunomodulaatio:***

*Primaarissa immuunitrombosytopeniassa (ITP)*

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:
- 0,8–1 g/kg päivänä 1. Tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivän ajan. Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

*Guillain-Barrén oireyhtymässä*

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

*Kawasakin taudissa*

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

*Kroonisessa tulehduksellisessa demyelinoivassa polyneuropatiassa (CIDP)*

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.
Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.
Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.
Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitovasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

*Multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa (MMN)*

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.
Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoitovaikutus on arvioitava kunkin hoitosyklin jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito pitää lopettaa.
Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaisesta hoidosta harkintansa mukaan potilaan vasteen ja ylläpitovasteen perusteella. Annostusta ja antoväliä saattaa olla tarpeen muuttaa sairauden yksilöllisen kulun mukaan.
Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

| Käyttöaihe | Annos | Infuusioiden tiheys |
|---|---|---|
| Korvaushoito: | | |
| Primaarit immuunipuutosoireyhtymät | Aloitusannos:<br>0,4–0,8 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>0,2–0,8 g/kg | <br><br><br>3–4 viikon välein |
| Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaiset) | 0,2–0,4 g/kg | 3–4 viikon välein |
| Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy: | | |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla potilailla | 0,4 g/kg | Mahdollisimman pian<br>6 vuorokauden kuluessa altistumisesta; annos voidaan tarvittaessa toistaa yhden kerran 2 viikon jälkeen, jotta tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,4 g/kg | Ylimääräisenä annoksena ylläpitohoidon lisäksi<br>6 vuorokauden kuluessa altistumisesta |
| Altistumista edeltävä ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,53 g/kg | Jos potilaan ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran vähintään 0,53 g/kg:aan |
| Immunomodulaatio: | | |
| Primaari immuunitrombosytopenia | 0,8–1 g/kg<br><br>tai<br><br>0,4 g/kg/vrk | 1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa<br><br><br>2–5 päivän ajan |
| Guillain-Barrén oireyhtymä | 0,4 g/kg/vrk | 5 päivän ajan |
| Kawasakin tauti | 2 g/kg | yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi |
| Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP) | Aloitusannos:<br>2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>1 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana<br><br>3 viikon välein jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana |

| | | |
|---|---|---|
| Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN) | Aloitusannos:<br>2 g/kg | jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana |
| | Ylläpitoannos:<br>1 g/kg | 2–4 viikon välein |
| | tai | |
| | 2 g/kg | 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana |

*Pediatriset potilaat*

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

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

*Maksan vajaatoiminta*
Näyttöä annoksen muuttamisen tarpeellisuudesta ei ole saatavilla.

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

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

Antotapa

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

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

## 4.3 Vasta-aiheet

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

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).
Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnostisoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

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

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**Sorbitoli**

**Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.**

**Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi saattaa olla vielä toteamatta. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkevalmisteet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, ellei sille ole kliinisesti ehdottoman välttämätöntä tarvetta ja vaihtoehtoisia hoitoja ei ole käytettävissä.**

**Kaikkien potilaiden aiemmat, perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavat oireet on selvitettävä tarkoin ennen tämän lääkevalmisteen antamista.**

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

*Käyttöön liittyvät varotoimet*
Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:
- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, antamalla alussa valmistetta hitaasti 0,01 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava kontrolloidussa sairaanhoitoympäristössä ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin, ja jotta varmistetaan, että ensihoitoa voidaan antaa välittömästi, jos ongelmia ilmenee. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että:
- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään (ks. 4.5).

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

Infuusioon liittyvä reaktio

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

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

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

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

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

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

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

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen. Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per $mm^3$, etupäässä granulosyyttisestä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

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

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

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat

aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysioireiden varalta. (Ks. kohtaa 4.8.)

Neutropenia/leukopenia

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

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

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

Serologisten kokeiden häiriöt

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

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

Taudinaiheuttajat

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

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

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

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

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 7,35 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 0,37 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus

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

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

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

Loop-diureetit
Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta imetyksen aikana käytettynä ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta on annettava varoen imettäville äideille. Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4

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

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

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Infektiot | Aseptinen meningiitti | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Virtsatieinfektio | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Influenssa | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Veri ja imukudos | Bisytopenia | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Leukopenia | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys | Yleinen | Melko harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun heikentyminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Rauhattomuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Hermosto | Pyörtyminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Radikulopatia | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Päänsärky | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| | Vapina | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Heitehuimaus | Yleinen | Melko harvinainen |
| Silmät | Makulopatia | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Näön sumentuminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Konjunktiviitti | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Valonarkuus | Yleinen | Melko harvinainen |
| Kuulo ja tasapainoelin | Vertigo | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Korvasärky | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Sydän | Syanoosi | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Takykardia | Yleinen | Yleinen |
| Verisuonisto | Tromboosi | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Lymfedeema | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Hypertensio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Diastolinen hypertensio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Systolinen hypertensio | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Hypotensio | Yleinen | Yleinen |
| | Hematooma | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kasvojen punoitus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Nenäverenvuoto | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Sivuontelokipu | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ylähengitystieperäinen yskäoire | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Nenän tukkoisuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Hengityksen vinkuminen | Yleinen | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Verioksentelu | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Oksentelu | Yleinen | Yleinen |
| | Ylävatsakipu, | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Vatsakipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Epämukava tunne vatsassa | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Vatsan turvotus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Pahoinvointi | Hyvin yleinen | Yleinen |
| | Ilmavaivat | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Suun kuivuminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ekkymoosi | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Purppura | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kutina | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Ihottuma | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Eryteema | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kämmenten eryteema | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Akne | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Liikahikoilu | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Hiustenlähtö | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Artralgia | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Myalgia | Yleinen | Yleinen |
| | Selkäkipu | Yleinen | Yleinen |
| | Niskakipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kipu raajassa | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Epämukava tunne lihaksissa ja luissa | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Epämukava tunne raajassa | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Lihaskouristukset | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Lihasjäykkyys | Yleinen | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Influenssan tapainen sairaus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kuume | Hyvin yleinen | Yleinen |
| | Rintakipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Epämukava tunne rinnassa | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Perifeerinen edeema | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Vilunväristykset | Yleinen | Yleinen |
| | Kuumehorkka | Hyvin yleinen | Yleinen |
| | Huonovointisuus | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Kylmän tunne | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Uupumus | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Yleisen fyysisen terveydentilan heikentyminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kipu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Hermostuneisuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Infuusiokohdan reaktio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Infuusiokohdan eryteema | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Infuusiokohdan kipu | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

| MedDRAn elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys potilasta kohden | Esiintyvyys infuusiota kohden |
|---|---|---|---|
| Tutkimukset | Hemoglobiinin lasku | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ruumiin lämpötilan nousu | Yleinen | Yleinen |
| | Pulssin nopeutuminen | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Verenpaineen nousu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Systolisen verenpaineen nousu | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Pulssin hidastuminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Diastolisen verenpaineen lasku | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Systolisen verenpaineen lasku | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Retikulosyyttimäärän kasvu | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | Kontuusio | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Infuusioon liittyvä reaktio | Melko harvinainen | Melko harvinainen |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

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

Pediatriset potilaat

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini laskimoannosteluun, ATC-koodi: J06BA02.
Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, joka on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta saattavat palauttaa epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n tasot normaaleiksi.
Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia.

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

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi infuusion jälkeen biologisesti täysin käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa.

Jakautuminen
Se jakautuu varsin nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaristen lihasaitioiden välillä saavutetaan noin 3-5 päivässä.

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

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole odotettavissa eroja.

Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy (ks. viitteet)

Tuhkarokon altistumista edeltävää tai sen jälkeistä ehkäisyä sairastumisalttiilla potilailla ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Flebogamma DIF 100 mg/ml täyttää tuhkarokkovasta-aineiden voimakkuuden minimikriteerin 0,36 x CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) -standardia. Annostus perustuu farmakokineettisiin laskelmiin, joissa huomioidaan paino, veritilavuus ja immunoglobuliinien puoliintumisaika. Näiden laskelmien perusteella:

- vasta-ainetitteri seerumissa 13,5 päivän kohdalla = 270 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg). Tämä antaa yli kaksinkertaisen turvallisuusmarginaalin suhteessa WHO:n suojaavaan vasta-ainetitteriin 120 mIU/ml
- vasta-ainetitteri seerumissa 22 päivän kohdalla (t1/2) = 180 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg)
- vasta-ainetitteri seerumissa 22 päivän kohdalla (t1/2) = 238,5 mIU/ml (annos: 0,53 g/kg, altistusta edeltävä ehkäisy)

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

D-sorbitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kestoaika

Kaksi vuotta.

### 6.4 Säilytys

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 ºC) ennen käyttöä.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/006-008

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

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

# LIITE II

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

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

## A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

- **Erän virallinen vapauttaminen**

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

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

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

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

# LIITE III

# MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

# A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS** (0,5 g)

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

0,5 g / 10 ml

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/001

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä. Suurin IgA-sisältö on 50 mikrog/ml.
2,5 g / 50 ml
5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

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

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ripusta vetämällä tästä

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI** (0,5 g ja 2,5 g)

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI

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

## 2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 4. ERÄNUMERO

Erä

## 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

## 6. MUUTA

Ripusta vetämällä tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (IVIg), josta vähintään 97 % on IgG:tä.
IgA:n enimmäismäärä on 100 mikrogrammaa/ml.
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

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

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI** (5 g)

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

5 g / 50 ml

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ripusta vetämällä tästä
Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

## 7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI** (10 g ja 20 g)

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

D-sorbitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

10 g / 100 ml
20 g / 200 ml

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ripusta vetämällä tästä
Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

## 13. ERÄNUMERO

Erä

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

# B. PAKKAUSSELOSTE

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

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

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

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

## 1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään

### Mitä Flebogamma DIF on

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

### Mihin Flebogamma DIF:ia käytetään

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

- potilaat, joilla on synnynnäisesti heikentynyt kyky tai kyvyttömyys tuottaa immunoglobuliineja (primaarit immuunipuutosoireyhtymät) (ryhmä 1)

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

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

Sellaisten sairastumisalttiiden aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joille rokottaminen tuhkarokkoa vastaan ei sovi tai joille se ei ole suositeltavaa.

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

- primaari immunotrombosytopenia (ITP), tila, jossa verihiutaleiden lukumäärä veressä on huomattavasti pienentynyt. Verihiutaleet ovat tärkeä osa hyytymisprosessia, ja niiden lukumäärän pieneneminen voi aiheuttaa ei-toivottuja verenvuotoja ja mustelmia. Valmistetta

käytetään myös potilaille, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutaleiden lukumäärän normaalistamiseen

- Guillain-Barrén oireyhtymä, jossa immuunijärjestelmä vahingoittaa hermoja ja estää niiden normaalia toimintaa

- Kawasakin tauti (tässä tapauksessa yhdessä asetyylisalisyylihappohoidon kanssa), joka on lapsilla esiintyvä tauti, jossa elimistön verisuonet (valtimot) laajenevat

- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP), joka on harvinainen etenevä sairaus, joka aiheuttaa raajojen heikkoutta, tunnottomuutta ja kipua sekä uupumusta

- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN), joka on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa hitaasti etenevää toispuoleista raajan heikkoutta ilman vaikutusta tuntoaistiin.

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

### Älä käytä Flebogamma DIF:ia

- jos olet allerginen ihmisen normaalille immunoglobuliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos veressäsi ei ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliinia, tai veressäsi on vasta-aineita IgA-tyypin immunoglobuliineja vastaan

- jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi, joka on varsin harvinainen geneettinen tila, jossa fruktoosia hajottavaa entsyymiä ei tuoteta. Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnostisoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä (ks. apuaineita koskevat erityiset varoitukset tämän kappaleen lopussa).

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

<u>Riskipotilaat</u>

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin muu vaiva ja/tai sairaus, koska seurantaa vaaditaan potilailla, joilla on entuudestaan tromboottisia (verihyytymien muodostumisen) riskitekijöitä. Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos sinulla on:
- diabetes
- korkea verenpaine
- aikaisemmin ollut verisuonisairaus tai tromboosi
- ylipaino

- veren määrän laskua
- veren viskositeettia lisääviä sairauksia
- yli 65-vuoden ikä.

Munuaispotilaat

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

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

Vaikutukset verikokeisiin

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

Turvallisuutta koskevat erityisvaroitukset

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

- veren- ja plasmanluovuttajien tarkka valitseminen, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia

- infektioiden ja virusten seulominen luovutuksista ja plasmapooleista

- veren ja plasman käsittelyyn sisältyvät virusten inaktivointi-/poistomenetelmät.

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

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

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

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

**Lapset ja nuoret**

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

**Muut lääkevalmisteet ja Flebogamma DIF**

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

- Vaikutukset rokotteisiin: Flebogamma DIF saattaa alentaa tietyntyyppisten rokotteiden (elävien heikennettyjen virusrokotteiden) tehoa. Tuhka-, vihuri- ja vesirokkotapauksissa on odotettava

korkeintaan 3 kuukautta tämän lääkkeen antamisen jälkeen ja ennen kuin näitä rokotteita annetaan. Sikotautitapauksissa on odotettava korkeintaan 1 vuosi.

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

**Raskaus ja imetys**

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

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Flebogamma DIF sisältää sorbitolia**

**Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.**

**Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.**

**Flebogamma DIF sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) vähemmän kuin 7,35 mg per 100 ml. Tämä vastaa 0,37 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## 3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään

Flebogamma DIF annetaan pistoksena suoneen (laskimoannostelu). Toimenpide voidaan tehdä itse, jos hoitohenkilökunta tai terveydenhuollon ammattilainen on opettanut menetelmän. Infuusio on valmisteltava täsmälleen opastetulla tavalla, jotta estetään bakteerien pääsy suoneen. Älä koskaan anna pistosta yksin; terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on kokemusta lääkkeen valmistelusta, kanyylin asettamisesta, lääkkeen annosta ja potilaan tarkkailusta haittavaikutusten varalta, on aina oltava läsnä.

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

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

**Käyttö yli 2-vuotiaille lapsille**

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

**Jos käytät enemmän Flebogamma DIF:ia kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohdat käyttää Flebogamma DIF:ia**

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

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

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

<u>Muut haittavaikutukset:</u>

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

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

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

- keuhkoputkentulehdus
- nenänielutulehdus
- heitehuimaus (matkapahoinvointi)
- hypertensio (korkea verenpaine)
- verenpaineen nousu
- hengityksen vinkuminen
- limaa tuottava yskä

- vatsakipu (ylävatsakipu)
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- nokkosihottuma
- kutina
- ihottuma
- selkäkipu
- myalgia (lihaskipu)
- artralgia (nivelkipu)
- kuumehorkka (kuumeseen liittyvät kylmänväreet) tai kylmänväreet
- kipu
- injektiokohdan reaktio
- positiivinen Coombsin koe
- verenpaineen lasku.

**Harvinainen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 1 000:sta)**:
- yliherkkyys
- poikkeava käytös
- migreeni
- verenpaineen vaihtelu
- kasvojen punoitus
- yskä
- astma
- hengenahdistus (hengitysvaikeus)
- nenäverenvuoto
- epämukava tunne nenässä
- kurkunpään kipu
- kosketusihottuma
- liikahikoilu
- ihottuma
- lihaskouristukset
- niskakipu
- kipu raajassa
- virtsaumpi
- astenia (voimattomuus)
- rintakipu
- infuusiokohdan reaktiot (punoitus, vuotaminen suonen ulkopuolelle, tulehdus, kipu)
- injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien injektiokohdan edeema, kipu, kutina ja turvotus)
- raajojen turvotus
- alaniiniaminotransferaasin (eräs maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen

**Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

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

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

## 5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Flebogamma DIF sisältää

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

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

  IgG:n alaluokkien prosenttipitoisuudet ovat noin 66,6 % $IgG_1$, 28,5 % $IgG_2$, 2,7 % IgG3 ja 2,2 % $IgG_4$. Se sisältää vähäisen määrän IgA:ta (alle 50 mikrogrammaa/ml).

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

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

Flebogamma DIF toimitetaan 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml ja 20 g/400 ml annoksina.
Pakkauskoko on yksi pullo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**AT/BE/BG/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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

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

---

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

**Annostus ja antotapa**

Annostus ja antotapa riippuvat käyttöaiheesta.

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

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

| Käyttöaihe | Annos | Infuusioiden tiheys |
|---|---|---|
| Korvaushoito: | | |
| Primaarit immuunipuutosoireyhtymät | Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg<br><br>Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg | 3–4 viikon välein |
| Sekundaariset immuunipuutokset | 0,2–0,4 g/kg | 3–4 viikon välein |

| | | |
|---|---|---|
| Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy: | | |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla potilailla | 0,4 g/kg | Mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta; annos voidaan tarvittaessa toistaa yhden kerran 2 viikon jälkeen, jotta tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,4 g/kg | Ylimääräisenä annoksena ylläpitohoidon lisäksi 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta |
| Altistumista edeltävä ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,53 g/kg | Jos potilaan ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran vähintään 0,53 g/kg:aan |
| Immunomodulaatio: | | |
| Primaari immuunitrombosytopenia | 0,8–1 g/kg<br><br>tai<br><br>0,4 g/kg/vrk | 1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa<br><br><br>2–5 päivän ajan |
| Guillain-Barrén oireyhtymä | 0,4 g/kg/vrk | 5 päivän ajan |
| Kawasakin tauti | 2 g/kg | yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi |
| Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP) | Aloitusannos:<br>2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>1 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana<br><br>3 viikon välein jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana |
| Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN) | Aloitusannos:<br>2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>1 g/kg<br><br>tai<br><br>2 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana<br><br>2–4 viikon välein<br><br><br>4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana |

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

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

*Pediatriset potilaat*

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

**Yhteensopimattomuudet**

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

**Erityisvaroitukset**

**Sorbitoli**

**Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.**

**Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi saattaa olla vielä toteamatta. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkevalmisteet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, ellei sille ole kliinisesti ehdottoman välttämätöntä tarvetta ja vaihtoehtoisia hoitoja ei ole käytettävissä.**

**Kaikkien potilaiden aiemmat, perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavat oireet on selvitettävä tarkoin ennen tämän lääkevalmisteen antamista.**

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

**Käsittely- ja hävittämisohjeet**

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 ºC) ennen käyttöä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

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

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

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

## 1. Mitä Flebogamma DIF on ja mihin sitä käytetään

### Mitä Flebogamma DIF on

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

### Mihin Flebogamma DIF:ia käytetään

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

- potilaat, joilla on synnynnäisesti heikentynyt kyky tai kyvyttömyys tuottaa immunoglobuliineja (primaarit immuunipuutosoireyhtymät) (ryhmä 1)

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

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

Sellaisten sairastumisalttiiden aikuisten, lasten ja nuorten (2–18 vuotta) hoitoon, joille rokottaminen tuhkarokkoa vastaan ei sovi tai joille se ei ole suositeltavaa.

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

- primaari immunotrombosytopenia (ITP), tila, jossa verihiutaleiden lukumäärä veressä on huomattavasti pienentynyt. Verihiutaleet ovat tärkeä osa hyytymisprosessia, ja niiden lukumäärän pieneneminen voi aiheuttaa ei-toivottuja verenvuotoja ja mustelmia. Valmistetta

käytetään myös potilaille, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutaleiden lukumäärän normaalistamiseen

- Guillain-Barrén oireyhtymä, jossa immuunijärjestelmä vahingoittaa hermoja ja estää niiden normaalia toimintaa

- Kawasakin tauti (tässä tapauksessa yhdessä asetyylisalisyylihappohoidon kanssa), joka on lapsilla esiintyvä tauti, jossa elimistön verisuonet (valtimot) laajenevat

- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP), joka on harvinainen etenevä sairaus, joka aiheuttaa raajojen heikkoutta, tunnottomuutta ja kipua sekä uupumusta

- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN), joka on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa hitaasti etenevää toispuoleista raajan heikkoutta ilman vaikutusta tuntoaistiin.

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

### Älä käytä Flebogamma DIF:ia

- jos olet allerginen ihmisen normaalille immunoglobuliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos veressäsi ei ole riittävästi IgA-tyypin immunoglobuliinia, tai veressäsi on vasta-aineita IgA-tyypin immunoglobuliineja vastaan

- jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi, joka on varsin harvinainen geneettinen tila, jossa fruktoosia hajottavaa entsyymiä ei tuoteta. Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnostisoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä (ks. apuaineita koskevat erityiset varoitukset tämän kappaleen lopussa).

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

<u>Riskipotilaat</u>

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin muu vaiva ja/tai sairaus, koska seurantaa vaaditaan potilailla, joilla on entuudestaan tromboottisia (verihyytymien muodostumiseen liittyviä) riskitekijöitä. Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos sinulla on:
- diabetes
- korkea verenpaine
- aikaisemmin ollut verisuonisairaus tai tromboosi
- ylipaino

- veren määrän laskua
- veren viskositeettia lisääviä sairauksia
- yli 65 vuoden ikä.

Munuaispotilaat

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

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

Vaikutukset verikokeisiin

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

Turvallisuutta koskevat erityisvaroitukset

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

- veren- ja plasmanluovuttajien tarkka valitseminen, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia

- infektioiden ja virusten seulominen luovutuksista ja plasmapooleista

- veren ja plasman käsittelyyn sisältyvät virusten inaktivointi-/poistomenetelmät.

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

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

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

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

**Lapset ja nuoret**

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

**Muut lääkevalmisteet ja Flebogamma DIF**

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

- Vaikutukset rokotteisiin: Flebogamma DIF saattaa alentaa tietyntyyppisten rokotteiden (elävien heikennettyjen virusrokotteiden) tehoa. Tuhka-, vihuri- ja vesirokkotapauksissa on odotettava

korkeintaan 3 kuukautta tämän lääkkeen antamisen jälkeen ja ennen kuin näitä rokotteita annetaan. Sikotautitapauksissa on odotettava korkeintaan 1 vuosi.

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

**Raskaus ja imetys**

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

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Flebogamma DIF sisältää sorbitolia**

**Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.**

**Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.**

**Flebogamma DIF sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) vähemmän kuin 7,35 mg per 100 ml. Tämä vastaa 0,37 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## 3. Miten Flebogamma DIF:ia käytetään

Flebogamma DIF annetaan pistoksena suoneen (laskimoannostelu). Toimenpide voidaan tehdä itse, jos hoitohenkilökunta tai terveydenhuollon ammattilainen on opettanut menetelmän. Infuusio on valmisteltava täsmälleen opastetulla tavalla, jotta estetään bakteerien pääsy suoneen. Älä koskaan anna pistosta yksin; terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on kokemusta lääkkeen valmistelusta, kanyylin asettamisesta, lääkkeen annosta ja potilaan tarkkailusta haittavaikutusten varalta, on aina oltava läsnä.

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

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

**Käyttö yli 2-vuotiaille lapsille**

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

**Jos käytät enemmän Flebogamma DIF:ia kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohdat käyttää Flebogamma DIF:ia**

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

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

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

<u>Muut haittavaikutukset:</u>

**Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammin kuin yhden infuusion yhteydessä 10:stä)**
- päänsärky.

**Yleinen (saattaa esiintyä korkeintaan yhden infuusion yhteydessä 10:stä)**
- takykardia (sydämen toiminnan nopeutuminen)
- hypotensio (alhainen verenpaine)
- kuume (ruumiin lämpötilan kohoaminen)
- kuumehorkka (kuumeseen liittyvät kylmänväreet)
- pahoinvointi
- oksentelu
- selkäkipu
- myalgia (lihaskipu).

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

- yliherkkyys
- influenssa (flunssa)
- heitehuimaus (matkapahoinvointi)
- vapina
- valoherkkyys (silmien yliherkkyys valolle)
- kiertohuimaus
- hypertensio (korkea verenpaine)
- hengityksen vinkuminen
- vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu)
- ripuli
- ilmavaivat
- kutina
- ihottuma
- epämukava tunne raajassa
- lihaskouristukset tai lihasjäykkyys
- niskakipu
- kipu raajassa
- epämukava tunne rinnassa / rintakipu
- väsymys
- palelu
- huonovointisuus
- raajojen turvotus
- sydämen lyöntitiheyden kiihtyminen
- ruhje
- virtsatietulehdus
- aseptinen meningiitti (ei-tarttuva aivokalvontulehdus)
- punasolujen ja valkosolujen lukumäärän pieneneminen
- anoreksia (ruokahalun menetys)
- unettomuus
- radikulaari-syndrooma (niska- tai selkäkipu ja muita oireita, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, ja heikkous käsissä tai jaloissa)
- vasovagaalinen synkopee (väliaikainen tajunnan menetys)
- konjunktiviitti (silmien sidekalvon tulehdus)
- makulopatia (silmän verkkokalvon makulan sairaus)
- näön sumentuminen
- korvasärky
- syanoosi (ihon sinerrys)
- verenpaineen nousu tai lasku
- kasvojen punoitus
- verenpurkauma
- veritulppa
- lymfedeema (imunesteturvotus)
- hengenahdistus (hengitysvaikeus)
- nenäverenvuoto
- nenän takaosan eritteen valuminen nieluun
- sivuontelokipu
- takanielun limaisuuteen liittyvä yskä
- epämukava tunne vatsassa ja vatsan pullistuma
- suun kuivuminen
- veren oksentaminen
- akne
- hiustenlähtö
- liikahikoilu
- ekkymoosi (laaja verenpurkauma ihossa)
- eryteema (ihon punoitus)
- artralgia (nivelkipu)

- epämukava tunne lihaksissa ja luissa
- infuusiosta johtuva reaktio ja infuusiokohdan reaktio (mukaan lukien infuusiokohdan eryteema ja infuusiokohdan kipu)
- hermostuneisuus (rauhattomuus)
- influenssan tapainen tauti
- yleisen fyysisen terveydentilan heikentyminen
- hemoglobiinin lasku
- retikulosyyttimäärän kasvu
- sydämen lyöntitiheyden hidastuminen.

**Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

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

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

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

## 5. Flebogamma DIF:in säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 30 ºC:ssa. Ei saa jäätyä.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Flebogamma DIF sisältää**

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

  Yksi 50 mg pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
  Yksi 100 mg pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
  Yksi 200 mg pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

  IgG:n alaluokkien prosenttipitoisuudet ovat noin 66,6 % $IgG_1$, 27,9 % $IgG_2$, 3,0 % $IgG_3$ ja 2,5 % $IgG_4$. Se sisältää vähäisen määrän IgA:ta (alle 100 mikrogrammaa/ml).

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

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

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

Flebogamma DIF toimitetaan 5 g/50 ml, 10 g/100 ml ja 20 g/200 ml annoksina.
Pakkauskoko on yksi pullo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**AT/BE/BG/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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

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

---

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

**Annostus ja antotapa**

Annostus ja antotapa riippuvat käyttöaiheesta.

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

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

| Käyttöaihe | Annos | Infuusioiden tiheys |
|---|---|---|
| Korvaushoito: | | |
| Primaarit immuunipuutosoireyhtymät | Aloitusannos:<br>0,4–0,8 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>0,2–0,8 g/kg | <br><br><br>3–4 viikon välein |
| Sekundaariset immuunipuutokset | 0,2–0,4 g/kg | 3–4 viikon välein |
| Tuhkarokon altistumista edeltävä tai sen jälkeinen ehkäisy: | | |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy sairastumisalttiilla potilailla | 0,4 g/kg | Mahdollisimman pian 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta; annos voidaan tarvittaessa toistaa yhden kerran 2 viikon jälkeen, jotta tuhkarokkovasta-ainepitoisuus seerumissa pysyy tasolla > 240 mIU/ml |
| Altistumisen jälkeinen ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,4 g/kg | Ylimääräisenä annoksena ylläpitohoidon lisäksi 6 vuorokauden kuluessa altistumisesta |
| Altistumista edeltävä ehkäisy primaarista immuunipuutosoireyhtymää tai sekundaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla | 0,53 g/kg | Jos potilaan ylläpitoannos on alle 0,53 g/kg 3–4 viikon välein, annos on suurennettava yhden kerran vähintään 0,53 g/kg:aan |
| Immunomodulaatio: | | |
| Primaari immuunitrombosytopenia | 0,8–1 g/kg<br><br>tai<br><br>0,4 g/kg/vrk | 1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa<br><br><br>2–5 päivän ajan |
| Guillain-Barrén oireyhtymä | 0,4 g/kg/vrk | 5 päivän ajan |
| Kawasakin tauti | 2 g/kg | yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi |
| Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP) | Aloitusannos:<br>2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>1 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana<br><br>3 viikon välein jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana |
| Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN) | Aloitusannos:<br>2 g/kg<br><br>Ylläpitoannos:<br>1 g/kg<br><br>tai<br><br>2 g/kg | <br>jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana<br><br><br>2–4 viikon välein<br><br><br><br>4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana |

Flebogamma DIF annetaan 30 minuutin laskimoinfuusiona aloitusnopeudella 0,01 ml/kg/min. Jos potilas sietää hoitoa, annetaan 0,02 ml/kg/min infuusio seuraavien 30 minuutin ajan. Jos potilas taas

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

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

*Pediatriset potilaat*

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

**Yhteensopimattomuudet**

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

**Erityisvaroitukset**

**<u>Sorbitoli</u>**

**Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.**

**Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi saattaa olla vielä toteamatta. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkevalmisteet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, ellei sille ole kliinisesti ehdottoman välttämätöntä tarvetta ja vaihtoehtoisia hoitoja ei ole käytettävissä.**

**Kaikkien potilaiden aiemmat, perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavat oireet on selvitettävä tarkoin ennen tämän lääkevalmisteen antamista.**

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

**Käsittely- ja hävittämisohjeet**

Valmisteen pitää olla huoneenlämpöinen (enintään 30 ºC) ennen käyttöä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.