

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

Jedan ml lijeka sadrži:

Normalni ljudski imunoglobulin 50 mg
(pročišćen do najmanje 97% IgG)

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 0,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 2,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 400 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Raspodjela podvrsta IgG (približne vrijednosti):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Minimalna razina IgG protutijela na virus ospica iznosi 4,5 IU/ml.

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 50 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml lijeka sadrži 50 mg D-sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta.

Flebogamma DIF je izotonična otopina, osmolalnosti od 240 do 370 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (2 - 18 godina) kod:

- sindroma primarne imunodeficijencije (PID) s poremećenim stvaranjem protutijela

- sekundarnih imunodefijencija (SID) u bolesnika s teškim ili rekurentnim infekcijama, neučinkovitim antimikrobnim liječenjem te ili **dokazanim izostankom odgovora specifičnog protutijela** (engl. *proven specific antibody failure*, **PSAF**)* ili razinom IgG-a u serumu < 4 g/l.

* PSAF = neuspjeh postizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG protutijela na polisaharidne i polipeptidne antigene pneumokoknih cjepiva.

Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica u osjetljivih odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) u kojih je aktivna imunizacija kontraindicirana ili se ne preporučuje.

Potrebno je obratiti pozornost i na službene preporuke o primjeni intravenskog ljudskog imunoglobulina za predekspozicijsku/postekspozicijsku profilaksu i aktivnu imunizaciju protiv ospica.

Imunomodulacija odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) kod:

- primarne imunotrombocitopenije (ITP) u bolesnika s visokim rizikom od pojave krvarenja ili prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita
- Guillain-Barréovog sindroma
- Kawasakijske bolesti (zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom, vidjeti dio 4.2)
- kronične upalne demijelinizacijske poliradikuloneuropatije
- multifokalne motorne neuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig) treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju poremećaja imunološkog sustava.

Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Doziranje treba individualizirati za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu koja se određuje na temelju tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi u pothranjenih ili pretilih bolesnika.

U nastavku su navedeni režimi doziranja kao smjernice.

Nadomjesna terapija kod sindroma primarnih imunodefijencija

Režimom doziranja treba se postići najniža IgG razina (izmjereno prije svake infuzije) od najmanje 6 g/l ili razina unutar normalnog referentnog raspona za dob populacije. Za uspostavljanje ravnoteže (razine IgG-a u stanju dinamičke ravnoteže) potrebno je 3 – 6 mjeseci od početka terapije. Preporučena početna doza iznosi 0,4 – 0,8 g/kg tjelesne težine primijenjena jedanput, a nakon nje je potrebno svaka 3 – 4 tjedna dati dozu od najmanje 0,2 g/kg.

Doza potrebna za postizanje najniže razine IgG-a od 6 g/l iznosi 0,2 – 0,8 g/kg na mjesec. Za održavanje postignutog stanja dinamičke ravnoteže, interval između doziranja varira od 3 do 4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procijeniti povezano s incidencijom infekcije. Kako bi se smanjila stopa bakterijskih infekcija, može biti potrebno povišiti dozu s ciljem postizanja viših željenih najnižih razina.

Nadomjesna terapija kod sekundarnih imunodeficijencija (kako su definirane u dijelu 4.1)

Preporučena doza iznosi 0,2 – 0,4 g/kg svaka 3 – 4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procijeniti povezano s incidencijom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita protiv infekcija; dozu može biti potrebno povisiti u bolesnika s perzistirajućom infekcijom, a sniženje doze može se uzeti u obzir kada u bolesnika ne dolazi do pojave infekcija.

Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica

Postekspozicijska profilaksa

Ako je osjetljiv bolesnik bio izložen virusu ospica, dozom od 0,4 g/kg primijenjenom što prije i unutar 6 dana od izlaganja trebala bi se postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 2 tjedna. Razine u serumu treba provjeriti nakon 2 tjedna i dokumentirati. Da bi se razina u serumu održala na vrijednosti > 240 mIU/ml, vjerojatno će nakon 2 tjedna trebati još jednom ponoviti dozu od 0,4 g/kg.

Ako je bolesnik s primarnom ili sekundarnom imunodeficijencijom (PID/SID) bio izložen virusu ospica, a redovito prima i.v. Ig infuzije, valja razmotriti potrebu za dodatnom dozom i.v. Ig-a koju treba primijeniti što prije i unutar 6 dana od izlaganja. Primjenom doze od 0,4 g/kg trebala bi se postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 2 tjedna.

Predekspozicijska profilaksa

Ako za bolesnika s primarnom ili sekundarnom imunodeficijencijom (PID/SID) postoji rizik od izlaganja virusu ospica, a bolesnik svaka 3 – 4 tjedna prima i.v. Ig u dozi održavanja manjoj od 0,53 g/kg, tu dozu treba jednokratno povećati na 0,53 g/kg. Time bi se trebala postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 22 dana nakon infuzije.

Imunomodulacija kod:

Primarna imunotrombocitopenija

Postoje dva alternativna rasporeda terapije:

- 0,8 – 1 g/kg primijenjeno 1. dan; ta se doza može ponoviti još jednom u iduća 3 dana
- 0,4 g/kg primijenjeno svakodnevno tijekom 2 – 5 dana. Ako nastupi recidiv, liječenje se može ponoviti.

Guillain-Barréov sindrom

Doza od 0,4 g/kg na dan tijekom 5 dana (u slučaju recidiva doziranje se može ponoviti).

Kawasakijeva bolest

Dozu od 2,0 g/kg treba primijeniti jednokratno. Istodobno bi bolesnici trebali primati acetilsalicilatnu kiselinu.

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

Početna doza: 2 g/kg u podijeljenim dozama tijekom 2 do 5 uzastopnih dana.

Doze održavanja: 1 g/kg svaka 3 tjedna, kao jedna doza ili u podijeljenim dozama tijekom 2 dana. Terapijski učinak treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne opazi nakon 6 mjeseci, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, o dugotrajnom liječenju treba odlučiti liječnik na temelju bolesnikova odgovora i trajanja odgovora. Doziranje i intervale može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija

Početna doza: 2 g/kg u podijeljenim dozama tijekom 2 do 5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1 g/kg svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana.

Terapijski učinak treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne opazi nakon 6 mjeseci, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, o dugotrajnom liječenju treba odlučiti liječnik na temelju bolesnikova odgovora i trajanja odgovora. Doziranje i intervale može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Preporučene doze prikazane su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
Nadomjesna terapija:		
Sindromi primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4 – 0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2 – 0,8 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Sekundarne imunodeficijencije (kako je definirano u dijelu 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Preekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica:		
Postekspozicijska profilaksa u osjetljivih bolesnika	0,4 g/kg	što prije i unutar 6 dana, primjenu vjerojatno treba ponoviti još jednom nakon 2 tjedna kako bi se održala razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml
Postekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,4 g/kg	primijeniti uz terapiju održavanja kao još jednu dozu unutar 6 dana od izlaganja
Preekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,53 g/kg	ako bolesnik prima dozu održavanja manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, tu dozu treba jednokratno povećati na najmanje 0,53 g/kg
Imunomodulacija:		
Primarna imunotrombocitopenija	0,8 – 1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	prvog dana, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana tijekom 2 – 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi, zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana svaka 3 tjedna u podijeljenim dozama tijekom 1 – 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 uzastopnih dana svaka 2 – 4 tjedna

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
	ili 2 g/kg	svakih 4 – 8 tjedana u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana

Pedijatrijska populacija

Lijek Flebogamma DIF 50 mg/ml kontraindiciran je u djece u dobi od 0 do 2 godine (vidjeti dio 4.3).

Budući da doziranje za svaku indikaciju ovisi o tjelesnoj težini i mora se prilagoditi kliničkom ishodu gore navedenih stanja, doziranje u djece i adolescenata (2 – 18 godina) ne razlikuje se od doziranja u odraslih bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema dokaza da je potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze, osim kada je to klinički opravdano, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze, osim kada je to klinički opravdano, vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Lijek Flebogamma DIF 50 mg/ml treba primijeniti u intravenskoj infuziji početnom brzinom od 0,01 - 0,02 ml/kg/min tijekom prvih 30 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju nuspojava potrebno je ili smanjiti brzinu primjene infuzije ili zaustaviti infuziju. Ako se dobro podnosi, brzinu infuzije moguće je postupno povećavati do najviše 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudski imunoglobulini) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dijelove 4.4 i 6.1).

Nasljedno nepodnošenje fruktoze (vidjeti dio 4.4).

Dojenčad i mala djeca (u dobi od 0 do 2 godine), u kojih nasljedno nepodnošenje fruktoze vjerojatno još nije utvrđeno i moglo bi biti smrtonosno, ne smiju primati ovaj lijek.

Bolesnici sa selektivnim nedostatkom IgA koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena lijeka koji sadrži IgA može rezultirati anafilaksijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sorbitol

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjere opreza pri uporabi

Moguće komplikacije najlakše je izbjeći ako se:

- provjeri da bolesnici nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin tako da se s primjenom lijeka počne polagano (početnom brzinom od 0,01 – 0,02 ml/kg/min)
- bolesnike pažljivo promatra tijekom infuzije kako bi se opazili mogući simptomi. Posebice se to odnosi na bolesnike koji prvi put primaju imunoglobulin, bolesnike koji su do tada primali drugi i.v. Ig lijek te bolesnike u kojih je mnogo vremena prošlo od prethodne infuzije; njih je potrebno promatrati tijekom trajanja prve infuzije i jedan sat nakon završetka prve infuzije u kontroliranom bolničkom okruženju kako bi se uočili znakovi mogućih nuspojava i osiguralo da se u slučaju problema odmah može provesti hitno liječenje. Sve druge bolesnike treba promatrati barem 20 minuta nakon primjene lijeka.

U svih bolesnika, i.v. primjena Ig-a zahtijeva:

- odgovarajuću hidraciju prije početka i.v. Ig infuzije
- bilježenje volumena izlučene mokraće
- praćenje razine serumskog kreatinina
- izbjegavanje istodobne terapije diureticima Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

U slučaju nuspojava, infuziju treba usporiti ili je potpuno zaustaviti. Liječenje koje je potrebno ovisi o naravi i težini nuspojava.

Reakcija povezana s infuzijom

Određene nuspojava (npr. glavobolja, navale crvenila, zimica, mialgija, piskanje, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Treba se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije kako je navedeno u dijelu 4.2. Zbog moguće pojave simptoma bolesnike se mora pomno pratiti i pažljivo promatrati tijekom cijelog trajanja primjene infuzije.

Nuspojava se mogu razviti češće

- u bolesnika koji prvi put prime normalni ljudski imunoglobulin ili, u rijetkim slučajevima, kada se s lijeka s ljudskim normalnim imunoglobulinom prijeđe na neki drugi lijek ili kada je od prethodne infuzije prošlo dugo razdoblje
- u bolesnika s aktivnom infekcijom ili osnovnom kroničnom upalom.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Anafilaksija se može razviti u bolesnika:

- u kojih je IgA nemjerljivo nizak, a imaju anti-IgA protutijela
- koji su podnosili prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

U slučaju šoka potrebno je uvesti standardno medicinsko liječenje za šok.

Tromboembolija

Postoje klinički podaci koji potvrđuju povezanost i.v. primjene Ig i tromboembolijskih događaja kao što su to infarkt miokarda, cerebralni krvožilni događaj (uključujući i moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza za koje se smatra da su posljedica relativnog povećanja viskoznosti krvi zbog visokog dotoka imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Potrebna je pozornost u propisivanju i primjeni

i.v. infuzije Ig u pretilih bolesnika i u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika za trombotske događaje (poodmakla životna dob, visoki tlak, šećerna bolest, anamneza krvožilnih bolesti ili trombotskih epizoda, bolesnici sa stečenim ili naslijeđenim trombofilnim poremećajima, bolesnici s duljim razdobljima imobilizacije, bolesnici s teškom hipovolemijom te bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s rizikom za tromboembolijske događaje i.v. Ig lijekove potrebno je primijeniti minimalnom brzinom infuzije i minimalnom provedivom dozom.

Akutno zatajenje bubrega

U bolesnika liječenih i.v. Ig zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. U većini slučajeva u tih su bolesnika identificirani čimbenici rizika kao što su to postojeća bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, hipovolemija, pretilost, istodobna terapija nefrotoksičnim lijekovima ili dob iznad 65 godina.

Parametre bubrežne funkcije treba procijeniti prije infuzije i.v. Ig-a i to osobito u bolesnika u kojih je, prema prosudbi, potencijalno povećan rizik od razvoja akutnog zatajenja bubrega, a zatim u odgovarajućim intervalima. U bolesnika u kojih postoji rizik od akutnog zatajenja bubrega, i.v. Ig lijekove treba primjenjivati pri najmanjoj mogućoj brzini infuzije i dozi. U slučaju oštećenja bubrežne funkcije dolazi u obzir prekid i.v. Ig terapije.

Iako su izvješća o disfunkciji bubrega i akutnom zatajenju bubrega bila povezana s uporabom mnogih licenciranih i.v. Ig lijekova koji sadržavaju razne pomoćne tvari kao što su saharoza, glukoza i maltoza, oni koji sadržavaju saharozu kao stabilizator odgovorni su za neproporcionalni udio u ukupnom broju slučajeva. U rizičnih bolesnika treba razmotriti i.v. Ig terapiju lijekovima koji ne sadržavaju te pomoćne tvari. Flebogamma DIF ne sadrži saharozu, maltozu ili glukozu.

Sindrom aseptičkog meningitisa (AMS)

Prijavljena je pojava sindroma aseptičkog meningitisa (engl. *aseptic meningitis syndrome*, AMS) povezana s i.v. Ig terapijom. Taj sindrom obično počinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon i.v. Ig terapije. Pleocitoza do nekoliko tisuća stanica po mm³ pretežno granulocitne loze i povišene razine proteina do nekoliko stotina mg/dl često su prisutni u cerebrospinalnoj tekućini. AMS se javlja učestalije kod viših doza (2 g/kg) i.v. Ig terapije.

U bolesnika u kojih se pojave takvi znakovi i simptomi potrebno je provesti temeljiti neurološki pregled, uključujući i analizu cerebrospinalne tekućine, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid i.v. Ig terapije rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

I.v. Ig lijekovi mogu sadržavati protutijela na krvne grupe koja mogu reagirati kao hemolizini i *in vivo* dovesti do oblaganja eritrocita imunoglobulinom uzrokujući tako pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i rijetko hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti nakon i.v. Ig terapije zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica. Primatelje i.v. Ig terapije nužno je promatrati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/leukopenija

Nakon liječenja i.v. imunoglobulinima zabilježeno je prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije koje su katkad teške. To se obično događa u roku od nekoliko sati ili dana nakon primjene i.v. imunoglobulina, a povuče se spontano unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom

U bolesnika koji su primali i.v. Ig bilo je zabilježeno nekoliko slučajeva akutnog nekardiogenog plućnog edema (akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom [engl. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI]). TRALI karakteriziraju teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi TRALI-ja obično se razviju tijekom ili unutar 6 sati nakon transfuzije, često unutar 1 – 2 sata. Stoga je bolesnike koji primaju i.v. Ig potrebno pratiti, a i.v. Ig infuziju odmah zaustaviti u slučaju plućnih nuspojava. TRALI je stanje koje može ugroziti život i zahtijeva neodgodivo liječenje u jedinici intenzivne skrbi.

Utjecaj na serološka testiranja

Nakon primjene imunoglobulina zabilježen je prolazni porast raznih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika što može uzrokovati lažno pozitivne rezultate seroloških testiranja.

Pasivno prenesena protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B, D, mogu interferirati s nekim serološkim testovima na protutijela na crvene krvne stanice, primjerice s izravnim antiglobulinskim testom (DAT, izravni Coombsov test).

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i pôlu plazme te uvođenje proizvodnih postupaka kojima se inaktiviraju/odstranjuju virusi. Usprkos tome, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate viruse ili viruse u nastajanju i druge patogene.

Navedene mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Prema postojećem kliničkom iskustvu imunoglobulinima se ne prenosi hepatitis A ili parvovirus B19, a također se smatra da protutijela pridonose obrani od virusa.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF zabilježi broj serije lijeka kako bi se evidentirala povezanost bolesnika sa serijom lijeka koji je primio.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 7,35 mg natrija na 100 ml, što odgovara 0,37% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Kada se Flebogamma DIF primjenjuje pedijatrijskim bolesnicima preporučuje se nadzirati vitalne znakove bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse

Primjena imunoglobulina može umanjiti djelotvornost cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse kao što su to ospice, rubeola, zaušnjaci i vodene kozice u razdoblju od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Nakon primjene ovog lijeka mora proći vremenski interval od 3 mjeseca prije cijepljenja s cjepivima koja sadrže žive atenuirane viruse. U slučaju ospica, to umanjivanje djelotvornosti cjepiva može

potrajati do jedne godine. Prema tome, bolesnicima koji se cijepaju protiv ospica treba provjeriti status protutijela.

Diuretici Henleove petlje

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji očekuju se interakcije jednake onim navedenima za odraslu populaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se trudnicama smije primijeniti samo uz oprez. Pokazalo se da i.v. Ig lijekovi prolaze kroz posteljicu, i to povećano tijekom trećeg trimestra.

Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće ili na fetus i novorođenče.

Dojenje

Sigurnost primjene ovog lijeka u dojlja nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se dojiljama smije primijeniti samo uz oprez. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne očekuju se štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave povezane s lijekom Flebogamma DIF, primjerice omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnici koji razviju nuspojave tijekom terapije ne bi smjeli upravljati vozilima ili raditi na strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (navedene od veće prema manjoj učestalosti) obuhvaćaju (vidjeti također dio 4.4):

- zimicu, glavobolju, omaglicu, vrućicu, povraćanje, alergijske reakcije, mučninu, artralgijsku, niski krvni tlak te umjerenu bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije, osobito u bolesnika krvne grupe A, B i AB te (rijetko) hemolitičku anemiju koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus – učestalost nije poznata)
- (vrlo rijetko) tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija, duboka venska tromboza
- slučajevi reverzibilnog aseptičkog meningitisa
- slučajevi povišenih razina kreatinina u serumu i/ili nastanak akutnog zatajenja bubrega
- slučajevi akutnog oštećenja pluća povezanog s transfuzijom (TRALI).

Za informacije o sigurnosti u pogledu prenosivih agensa, vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Tablica prikazana u nastavku je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma).

Učestalosti nuspojava procijenjene su sukladno sljedećem:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Izvor podataka bila je baza podataka o sigurnosti primjene iz kliničkih ispitivanja i ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet u ukupno 128 bolesnika izloženih lijeku Flebogamma DIF 50 mg/ml (ukupno 1318 infuzija)

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	manje često	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	manje često	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Abnormalno ponašanje	manje često	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Migrena	manje često	rijetko
	Glavobolja	vrlo često	često
	Omaglica	često	manje često
Srčani poremećaji	Tahikardija	često	često
	Kardiovaskularni poremećaj	manje često	rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	često	manje često
	Dijastolička hipertenzija	često	manje često
	Sistolička hipertenzija	manje često	manje često
	Hipotenzija	često	često
	Dijastolička hipotenzija	često	često
	Fluktuacije krvnog tlaka	manje često	rijetko
	Navale crvenila	manje često	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Bronhitis	često	manje često
	Dispneja	manje često	rijetko
	Astma	manje često	rijetko
	Epistaksa	manje često	rijetko
	Produktivni kašalj	manje često	manje često
	Kašalj	manje često	rijetko
	Piskanje	često	manje često
	Laringealna bol	manje često	rijetko
	Nelagoda u nosu	manje često	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	često	manje često
	Povraćanje	često	manje često
	Bol u gornjem dijelu abdomena	često	manje često
	Bol u abdomenu	često	manje često
	Mučnina	često	manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritički osip	manje često	manje često
	Kontaktni dermatitis	manje često	rijetko
	Urtikarija	često	manje često
	Pruritus	manje često	manje često
	Osip	manje često	rijetko
	Hiperhidroza	manje često	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	često	manje često
	Mialgija	često	manje često
	Bol u leđima	često	manje često
	Bol u vratu	manje često	rijetko
	Bol u udovima	manje često	rijetko
	Grčevi u mišićima	manje često	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Retencija urina	manje često	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	vrlo često	često
	Bol u prsnoj koži	manje često	rijetko
	Periferni edem	manje često	rijetko
	Zimica	često	manje često
	Tresavica	često	manje često
	Bol	često	manje često
	Astenija	manje često	rijetko
	Reakcija na mjestu injekcije	često	manje često
	Eritem na mjestu infuzije	manje često	rijetko
	Ekstravazacija na mjestu infuzije	manje često	rijetko
	Svrbež na mjestu injekcije	manje često	rijetko
	Upala na mjestu infuzije	manje često	rijetko
	Oticanje na mjestu injekcije	manje često	rijetko
	Edem na mjestu injekcije	manje često	rijetko
	Bol na mjestu infuzije	manje često	rijetko
	Bol na mjestu injekcije	manje često	rijetko
Pretrage	Povišen krvni tlak	manje često	rijetko
	Povišen sistolički krvni tlak	često	manje često
	Snižen sistolički krvni tlak	manje često	manje često
	Povišena tjelesna temperatura	često	manje često
	Povišena alanin aminotransferaza	manje često	rijetko
	Pozitivan Coombsov test	često	manje često
Ozljeđi, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Najčešće prijavljene nuspojave nakon dobivanja odobrenja za stavljanja lijeka u promet za obje koncentracije lijeka, bile su bol u prsnoj koži, navale crvenila, povišen i snižen krvni tlak, malaksalost, zaduha, mučnina, povraćanje, pireksija, bol u leđima, glavobolja i zimica.

Pedijatrijska populacija

Procijenjeni su sigurnosni rezultati za 29 pedijatrijskih bolesnika (onih u dobi ≤ 17 godina) uključenih u PID ispitivanja. Primijećeno je da je u djece udio glavobolje, pireksije, tahikardije i hipotenzije bio viši nego u odraslih. Procjena vitalnih znakova u kliničkim ispitivanjima pedijatrijske populacije nije pokazala nikakav obrazac klinički značajnih promjena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući dojenčad, starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem srčane ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne postoje podaci o predoziranju u djece za lijek Flebogamma DIF. Međutim, kao i u odrasloj populaciji predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti kao i nakon intravenske primjene bilo kojeg imunoglobulina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA02.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) s protutijelima širokog spektra protiv infektivnih agensa.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži IgG protutijela koja su prisutna u normalnoj populaciji.

Normalno je pripremljen iz pûla plazme od najmanje 1000 davatelja. Distribucija podvrsta imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj ljudskoj plazmi.

Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu povratiti abnormalno niske vrijednosti imunoglobulina G u normalni raspon vrijednosti.

Mehanizam djelovanja u indikacijama osim onih za nadomjesnu terapiju još nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatorni učinak. Značajno povećanje u medijanu razine trombocita postignuto je u kliničkom ispitivanju u bolesnika s kroničnom ITP-om ($64\,000/\mu\text{l}$), iako nisu postignute normalne razine.

Provedena su tri klinička ispitivanja s Flebogamma DIF-om; dva za nadomjesnu terapiju u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (jedno u odraslih i djece starije od 10 godina, a drugo u djece u dobi između 2 i 16 godina) i jedno ispitivanje za imunomodulaciju u odraslih bolesnika s imunološkom trompcitopeničnom purpustom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Normalni ljudski imunoglobulin je nakon intravenske primjene odmah i u potpunosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja.

Distribucija

Raspodjeljuje se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tekućine, nakon približno 3 - 5 dana postiže se ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih odjeljaka.

Eliminacija

Poluvijek 50 mg/ml Flebogamma DIF-a je oko 30 – 32 dana. Taj poluvijek može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, a naročito u primarnoj imunodeficijenciji.

IgG i kompleksi IgG-a razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji ne očekuju se drukčija farmakokinetička svojstva.

Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica (vidjeti reference)

Nisu provedena klinička ispitivanja u pogledu *predekspozicijske/postekspozicijske profilakse ospica* u osjetljivih bolesnika.

Flebogamma DIF 50 mg/ml ispunjava zahtjeve specifikacije za minimalnu graničnu vrijednost potentnosti protutijela na virus ospica od 0,36 x standard Centra za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (engl. *Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Doziranje se temelji na farmakokinetičkim izračunima koji uzimaju u obzir tjelesnu težinu, volumen krvi i poluvijek imunoglobulina. Prema tim izračunima očekuje se:

- titar u serumu nakon 13,5 dana = 270 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg). Time se postiže granica sigurnosti koja je više nego dvostruko veća od zaštitnog titra protutijela prema SZO-u od 120 mIU/ml.
- titar u serumu nakon 22 dana ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg)
- titar u serumu nakon 22 dana ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (doza: 0,53 g/kg – predekspozicijska profilaksa).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti jednostruke doze su rađena na štakorima i miševima. Odsutnost smrtnosti u nekliničkim ispitivanjima Flebogamma DIF-a u dozama do 2500 mg/kg i odsutnost bilo koje ozbiljnije nuspojave u dišnom, krvožilnom ili središnjem živčanom sustavu pokusnih životinja podržavaju sigurnost primjene Flebogamma DIF-a.

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze i ispitivanja embriofetalne toksičnosti nisu izvediva zbog indukcije protutijela kao i interferencije s protutijelima. Učinak lijeka na imunološki sustav novorođenčadi nije ispitivan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

D-sorbitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, ni s bilo kojim drugim i.v. Ig lijekom.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip II) s 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ili 400 ml otopine s gumenim čepom (klorobutil guma).

Veličina pakiranja: 1 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe lijek mora dostići sobnu temperaturu (ne više od 30 °C).

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili sadrže krute čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/404/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Flebogamma DIF 100 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

Jedan ml lijeka sadrži:

Normalni ljudski imunoglobulin100 mg
(pročišćen do najmanje 97% IgG)

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Raspodjela podvrsta IgG (približne vrijednosti):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Minimalna razina IgG protutijela na virus ospica iznosi 9 IU/ml.

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 100 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml lijeka sadrži 50 mg D-sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta.

Flebogamma DIF je izotonična otopina, osmolalnosti od 240 do 370 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) kod:

- sindroma primarne imunodeficijencije (PID) s poremećenim stvaranjem protutijela
- sekundarnih imunodeficijencija (SID) u bolesnika s teškim ili rekurentnim infekcijama, neučinkovitim antimikrobnim liječenjem te ili **dokazanim izostankom odgovora specifičnog protutijela** (engl. *proven specific antibody failure*, **PSAF**)* ili razinom IgG-a u serumu < 4 g/l.

* PSAF = neuspjeh postizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG protutijela na polisaharidne i polipeptidne antigene pneumokoknih cjepiva.

Preekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica u osjetljivih odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) u kojih je aktivna imunizacija kontraindicirana ili se ne preporučuje.

Potrebno je obratiti pozornost i na službene preporuke o primjeni intravenskog ljudskog imunoglobulina za preekspozicijsku/postekspozicijsku profilaksu i aktivnu imunizaciju protiv ospica.

Imunomodulacija odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) kod:

- primarne imunotrombocitopenije (ITP) u bolesnika s visokim rizikom od pojave krvarenja ili prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita
- Guillain-Barréovog sindroma
- Kawasakijske bolesti (zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom, vidjeti dio 4.2)
- kronične upalne demijelinizacijske poliradikuloneuropatije
- multifokalne motorne neuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig) treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju poremećaja imunološkog sustava.

Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Doziranje treba individualizirati za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu koja se određuje na temelju tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi u pothranjenih ili pretilih bolesnika.

U nastavku su navedeni režimi doziranja kao smjernice.

Nadomjesna terapija kod sindroma primarnih imunodefijencija

Režimom doziranja treba se postići najniža IgG razina (izmjereno prije svake infuzije) od najmanje 6 g/l ili razina unutar normalnog referentnog raspona za dob populacije. Za uspostavljanje ravnoteže, (razine IgG-a u stanju dinamičke ravnoteže) potrebno je 3 – 6 mjeseci od početka terapije. Preporučena početna doza iznosi 0,4 – 0,8 g/kg tjelesne težine primijenjena jedanput, a nakon nje je potrebno svaka 3 – 4 tjedna dati dozu od najmanje 0,2 g/kg.

Doza potrebna za postizanje najniže razine IgG-a od 6 g/l iznosi 0,2 – 0,8 g/kg na mjesec. Za održavanje postignutog stanja dinamičke ravnoteže, interval između doziranja varira od 3 do 4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procijeniti povezano s incidencijom infekcije. Kako bi se smanjila stopa bakterijskih infekcija, može biti potrebno povisiti dozu s ciljem postizanja viših željenih najnižih razina.

Nadomjesna terapija kod sekundarnih imunodefijencija (kako su definirane u dijelu 4.1)

Preporučena doza iznosi 0,2 – 0,4 g/kg svaka 3 – 4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procijeniti povezano s incidencijom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita protiv infekcija; dozu može biti potrebno povisiti u bolesnika s perzistirajućom infekcijom, a sniženje doze može se uzeti u obzir kada u bolesnika ne dolazi do pojave infekcija.

Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica

Postekspozicijska profilaksa

Ako je osjetljiv bolesnik bio izložen virusu ospica, dozom od 0,4 g/kg primijenjenom što prije i unutar 6 dana od izlaganja, trebala bi se postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 2 tjedna. Razine u serumu treba provjeriti nakon 2 tjedna i dokumentirati. Da bi se razina u serumu održala na vrijednosti > 240 mIU/ml, vjerojatno će nakon 2 tjedna trebati još jednom ponoviti dozu od 0,4 g/kg.

Ako je bolesnik s primarnom ili sekundarnom imunodeficijencijom (PID/SID) bio izložen virusu ospica, a redovito prima i.v. Ig infuzije, valja razmotriti potrebu za dodatnom dozom i.v. Ig-a koju treba primijeniti što prije i unutar 6 dana od izlaganja. Primjenom doze od 0,4 g/kg trebala bi se postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 2 tjedna.

Predekspozicijska profilaksa

Ako za bolesnika s primarnom ili sekundarnom imunodeficijencijom (PID/SID) postoji rizik od izlaganja virusu ospica, a bolesnik svaka 3 – 4 tjedna prima i.v. Ig u dozi održavanja manjoj od 0,53 g/kg, tu dozu treba jednokratno povećati na 0,53 g/kg. Time bi se trebala postići razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml u trajanju od najmanje 22 dana nakon infuzije.

Imunomodulacija kod:

Primarna imunotrombocitopenija

Postoje dva alternativna rasporeda terapije:

- 0,8 – 1 g/kg primijenjeno 1. dan; ta se doza može ponoviti još jednom u iduća 3 dana
- 0,4 g/kg primijenjeno svakodnevno tijekom 2 – 5 dana. Ako nastupi recidiv, liječenje se može ponoviti.

Guillain-Barréov sindrom

Doza od 0,4 g/kg na dan tijekom 5 dana (u slučaju recidiva doziranje se može ponoviti).

Kawasakijeva bolest

Dozu od 2,0 g/kg treba primijeniti jednokratno. Istodobno bi bolesnici trebali primati acetilsalicilatnu kiselinu.

Kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

Početna doza: 2 g/kg u podijeljenim dozama tijekom 2 do 5 uzastopnih dana.

Doze održavanja: 1 g/kg svaka 3 tjedna, kao jedna doza ili u podijeljenim dozama tijekom 2 dana.

Terapijski učinak treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne opazi nakon 6 mjeseci, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, o dugotrajnom liječenju treba odlučiti liječnik na temelju bolesnikova odgovora i trajanja odgovora. Doziranje i intervale može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija

Početna doza: 2 g/kg u podijeljenim dozama tijekom 2 do 5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1 g/kg svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana.

Terapijski učinak treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne opazi nakon 6 mjeseci, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, o dugotrajnom liječenju treba odlučiti liječnik na temelju bolesnikova odgovora i trajanja odgovora. Doziranje i intervale može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Preporučene doze prikazane su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
<u>Nadomjesna terapija:</u>		
Sindromi primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4 – 0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2 – 0,8 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Sekundarne imunodeficijencije (kako je definirano u dijelu 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
<u>Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica:</u>		
Postekspozicijska profilaksa u osjetljivih bolesnika	0,4 g/kg	što prije i unutar 6 dana, primjenu vjerojatno treba ponoviti još jednom nakon 2 tjedna kako bi se održala razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml
Postekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,4 g/kg	primijeniti uz terapiju održavanja kao još jednu dozu unutar 6 dana od izlaganja
Predekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,53 g/kg	ako bolesnik prima dozu održavanja manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, tu dozu treba jednokratno povećati na najmanje 0,53 g/kg
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imunotrombocitopenija	0,8 – 1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	prvog dana, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana tijekom 2 – 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi, zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana svaka 3 tjedna u podijeljenim dozama tijekom 1 – 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg ili	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 uzastopnih dana svaka 2 – 4 tjedna

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
	2 g/kg	svakih 4 – 8 tjedana u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana

Pedijatrijska populacija

Lijek Flebogamma DIF 100 mg/ml kontraindiciran je u djece u dobi od 0 do 2 godine (vidjeti dio 4.3).

Budući da doziranje za svaku indikaciju ovisi o tjelesnoj težini i mora se prilagoditi kliničkom ishodu gore navedenih stanja, doziranje u djece i adolescenata (2 – 18 godina) ne razlikuje se od doziranja u odraslih bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema dokaza da je potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze, osim kada je to klinički opravdano, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze, osim kada je to klinički opravdano, vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Lijek Flebogamma DIF 100 mg/ml treba primijeniti u intravenskoj infuziji početnom brzinom od 0,01 ml/kg/min tijekom prvih 30 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju nuspojava potrebno je ili smanjiti brzinu primjene infuzije ili zaustaviti infuziju. Ako se dobro podnosi, brzinu infuzije potrebno je povišiti na 0,02 ml/kg/min tijekom idućih 30 minuta. Ako se i dalje dobro podnosi, brzinu infuzije potrebno je povišiti na 0,04 ml/kg/min tijekom idućih 30 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, brzinu je moguće povećavati za po 0,02 ml/kg/min svakih 30 minuta do maksimalnih 0,08 ml/kg/min.

Zabilježeno je da se učestalost nuspojava na i.v. Ig povećava s brzinom infuzije. Na početku infuzija mora teći sporo. Ako nema nuspojava, brzinu infuzije pri sljedećim primjenama moguće je postupno polako povišivati sve do maksimalne brzine. U bolesnika kod kojih se javljaju nuspojave preporuča se smanjiti brzinu infuzije pri sljedećim primjenama i ograničiti maksimalnu brzinu na 0,04 ml/kg/min ili primijeniti i.v. Ig u koncentraciji od 5% (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudski imunoglobulini) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dijelove 4.4 i 6.1).

Nasljedno nepodnošenje fruktoze (vidjeti dio 4.4).

Dojenčad i mala djeca (u dobi od 0 do 2 godine), u kojih nasljedno nepodnošenje fruktoze vjerojatno još nije utvrđeno i moglo bi biti smrtonosno, ne smiju primati ovaj lijek.

Bolesnici sa selektivnim nedostatkom IgA koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena lijeka koji sadrži IgA može rezultirati anafilaksijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sorbitol

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjere opreza pri uporabi

Moguće komplikacije najlakše je izbjeći ako se:

- provjeri da bolesnici nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin tako da se s primjenom lijeka počne polagano (početnom brzinom od 0,01/kg/min)
- bolesnike pažljivo promatra tijekom infuzije kako bi se opazili mogući simptomi. Posebice se to odnosi na bolesnike koji prvi put primaju imunoglobulin, bolesnike koji su do tada primali drugi i.v. Ig lijek te bolesnike u kojih je mnogo vremena prošlo od prethodne infuzije; njih je potrebno promatrati tijekom trajanja prve infuzije i jedan sat nakon završetka prve infuzije u kontroliranom bolničkom okruženju kako bi se uočili znakovi mogućih nuspojava i osiguralo da se u slučaju problema odmah može provesti hitno liječenje. Sve druge bolesnike treba promatrati barem 20 minuta nakon primjene lijeka.

U svih bolesnika, i.v. primjena Ig-a zahtijeva:

- odgovarajuću hidraciju prije početka i.v. Ig infuzije
- bilježenje volumena izlučene mokraće
- praćenje razine serumskog kreatinina
- izbjegavanje istodobne terapije diureticima Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

U slučaju nuspojave, infuziju treba usporiti ili je potpuno zaustaviti.

Liječenje koje je potrebno ovisi o naravi i težini nuspojave.

Reakcija povezana s infuzijom

Određene nuspojave (npr. glavobolja, navale crvenila, zimica, mialgija, piskanje, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Treba se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije kako je navedeno u dijelu 4.2. Zbog moguće pojave simptoma bolesnike se mora pomno pratiti i pažljivo promatrati tijekom cijelog trajanja primjene infuzije.

Nuspojave se mogu razviti češće

- u bolesnika koji prvi put prime normalni ljudski imunoglobulin ili, u rijetkim slučajevima, kada se s lijeka s ljudskim normalnim imunoglobulinom prijeđe na neki drugi lijek ili kada je od prethodne infuzije prošlo dugo razdoblje
- u bolesnika s aktivnom infekcijom ili osnovnom kroničnom upalom.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Anafilaksija se može razviti u bolesnika

- u kojih je IgA nemjerljivo nizak, a imaju anti-IgA protutijela
- koji su podnosili prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

U slučaju šoka potrebno je uvesti standardno medicinsko liječenje za šok

Tromboembolija

Postoje klinički podaci koji potvrđuju povezanost i.v. primjene Ig i tromboembolijskih događaja kao što su to infarkt miokarda, cerebralni krvožilni događaj (uključujući i moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza za koje se smatra da su posljedica relativnog povećanja viskoznosti krvi zbog visokog dotoka imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Potrebna je pozornost u propisivanju i primjeni i.v. infuzije Ig u pretilih bolesnika i u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika za trombotske događaje (poodmakla životna dob, visoki tlak, šećerna bolest, anamneza krvožilnih bolesti ili trombotskih epizoda, bolesnici sa stečenim ili naslijeđenim trombofilnim poremećajima, bolesnici s duljim razdobljima imobilizacije, bolesnici s teškom hipovolemijom te bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s rizikom za tromboembolijske događaje i.v. Ig lijekove potrebno je primijeniti minimalnom brzinom infuzije i minimalnom provedivom dozom.

Akutno zatajenje bubrega

U bolesnika liječenih i.v. Ig zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. U većini slučajeva u tih su bolesnika identificirani čimbenici rizika kao što su to postojeća bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, hipovolemija, pretilost, istodobna terapija nefrotoksičnim lijekovima ili dob iznad 65 godina.

Parametre bubrežne funkcije treba procijeniti prije infuzije i.v. Ig-a i to osobito u bolesnika u kojih je, prema prosudbi, potencijalno povećan rizik od razvoja akutnog zatajenja bubrega, a zatim u odgovarajućim intervalima. U bolesnika u kojih postoji rizik od akutnog zatajenja bubrega, i.v. Ig lijekove treba primjenjivati pri najmanjoj mogućoj brzini infuzije i dozi. U slučaju oštećenja bubrežne funkcije dolazi u obzir prekid i.v. Ig terapije.

Iako su izvješća o disfunkciji bubrega i akutnom zatajenju bubrega bila povezana s uporabom mnogih licenciranih i.v. Ig lijekova koji sadržavaju razne pomoćne tvari kao što su saharoza, glukoza i maltoza, oni koji sadržavaju saharozu kao stabilizator odgovorni su za neproporcionalni udio u ukupnom broju slučajeva. U rizičnih bolesnika treba razmotriti i.v. Ig terapiju lijekovima koji ne sadržavaju te pomoćne tvari. Flebogamma DIF ne sadrži saharozu, maltozu ili glukozu.

Sindrom aseptičkog meningitisa (AMS)

Prijavljena je pojava sindroma aseptičkog meningitisa (engl. *aseptic meningitis syndrome*, AMS) povezana s i.v. Ig terapijom. Taj sindrom obično počinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon i.v. Ig terapije. Pleocitoza do nekoliko tisuća stanica po mm³ pretežno granulocitne loze i povišene razine proteina do nekoliko stotina mg/dl često su prisutni u cerebrospinalnoj tekućini. AMS se javlja učestalije kod viših doza (2 g/kg) i.v. Ig terapije.

U bolesnika u kojih se pojave takvi znakovi i simptomi potrebno je provesti temeljiti neurološki pregled, uključujući i analizu cerebrospinalne tekućine, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid i.v. Ig terapije rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

I.v. Ig lijekovi mogu sadržavati protutijela na krvne grupe koja mogu reagirati kao hemolizini i *in vivo* dovesti do oblaganja eritrocita imunoglobulinom uzrokujući tako pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i rijetko hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti nakon i.v. Ig terapije zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica. Primatelje i.v. Ig terapije nužno je promatrati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/leukopenija

Nakon liječenja i.v. imunoglobulinima zabilježeno je prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije koje su katkad teške. To se obično događa u roku od nekoliko sati ili dana nakon primjene i.v. imunoglobulina, a povuče se spontano unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom

U bolesnika koji su primali i.v. Ig bilo je zabilježeno nekoliko slučajeva akutnog nekardiogenog plućnog edema (akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom [engl. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI]). TRALI karakteriziraju teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi TRALI-ja obično se razviju tijekom ili unutar 6 sati nakon transfuzije, često unutar 1 – 2 sata. Stoga je bolesnike koji primaju i.v. Ig potrebno pratiti, a infuziju odmah zaustaviti u slučaju plućnih nuspojava. TRALI je stanje koje može ugroziti život i zahtijeva neodgodivo liječenje u jedinici intenzivne skrbi.

Utjecaj na serološka testiranja

Nakon primjene imunoglobulina zabilježen je prolazni porast raznih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika što može uzrokovati lažno pozitivne rezultate seroloških testiranja.

Pasivno prenesena protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B, D, mogu interferirati s nekim serološkim testovima na protutijela na crvene krvne stanice, primjerice s izravnim antiglobulinskim testom (DAT, izravni Coombsov test).

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i pôlu plazme te uvođenje proizvodnih postupaka kojima se inaktiviraju/odstranjuju virusi. Usprkos tome, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate viruse ili viruse u nastajanju i druge patogene.

Navedene mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficiencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Prema postojećem kliničkom iskustvu imunoglobulinima se ne prenosi hepatitis A ili parvovirus B19, a također se smatra da protutijela pridonose obrani od virusa.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF zabilježi broj serije lijeka kako bi se evidentirala povezanost bolesnika sa serijom lijeka koji je primio.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 7,35 mg natrija na 100 ml, što odgovara 0,37% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet

Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet pokazalo je višu stopu infuzija s potencijalno povezanim nuspojavama uz primjenu lijeka Flebogamma DIF 100 mg/ml nego uz lijek Flebogamma DIF 50 mg/ml (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Kada se Flebogamma DIF primjenjuje pedijatrijskim bolesnicima preporučuje se nadzirati vitalne znakove bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse

Primjena imunoglobulina može umanjiti djelotvornost cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse kao što su to ospice, rubeola, zaušnjaci i vodene kozice u razdoblju od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Nakon primjene ovog lijeka mora proći vremenski interval od 3 mjeseca prije cijepljenja s cjepivima koja sadrže žive atenuirane viruse. U slučaju ospica, to umanjivanje djelotvornosti cjepiva može potrajati do jedne godine. Prema tome, bolesnicima koji se cijepe protiv ospica treba provjeriti status protutijela.

Diuretici Henleove petlje

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji očekuju se interakcije jednake onim navedenima za odraslu populaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se trudnicama smije primijeniti samo uz oprez. Pokazalo se da i.v. Ig lijekovi prolaze kroz posteljicu, i to povećano tijekom trećeg trimestra.

Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne očekuju se štetni učinci na tijek trudnoće ili na fetus i novorođenče.

Dojenje

Sigurnost primjene ovog lijeka u dojlja nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se dojiljama smije primijeniti samo uz oprez. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne treba očekivati štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave povezane s lijekom Flebogamma DIF, primjerice omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnici koji razviju nuspojave tijekom terapije ne bi smjeli upravljati vozilima ili raditi na strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (navedene od veće prema manjoj učestalosti) obuhvaćaju (vidjeti također dio 4.4):

- zimicu, glavobolju, omaglicu, vrućicu, povraćanje, alergijske reakcije, mučninu, artralgijsku, niski krvni tlak te umjerenu bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije, osobito u bolesnika krvne grupe A, B i AB te (rijetko) hemolitičku anemiju koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus – učestalost nije poznata)
- (vrlo rijetko) tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija, duboka venska tromboza
- slučajevi reverzibilnog aseptičkog meningitisa
- slučajevi povišenih razina kreatinina u serumu i/ili nastanak akutnog zatajenja bubrega
- slučajevi akutnog oštećenja pluća povezanog s transfuzijom (TRALI).

Za informacije o sigurnosti u pogledu prenosivih agensa, vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Primijećeno je povećanje učestalosti nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja vjerojatno povezanih s povećanom brzinom infuzije (vidjeti dio 4.2).

Tablica prikazana u nastavku je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma).

Učestalosti nuspojava procijenjene su sukladno sljedećem:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Izvor podataka bila je baza podataka o sigurnosti primjene iz kliničkih ispitivanja i ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u lijeka promet provedenih u ukupno 160 bolesnika izloženih lijeku Flebogamma DIF 100 mg/ml (ukupno 915 infuzija)

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	Aseptički meningitis	manje često	manje često
	Infekcija mokraćnih puteva	manje često	manje često
	Gripa	manje često	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Bicitopenija	manje često	manje često
	Leukopenija	manje često	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	često	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	manje često	manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	manje često	manje često
	Nemir	manje često	manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Poremećaji živčanog sustava	Sinkopa	manje često	manje često
	Radikulopatija	manje često	manje često
	Glavobolja	vrlo često	vrlo često
	Tremor	često	manje često
	Omaglica	često	manje često
Poremećaji oka	Makulopatija	manje često	manje često
	Zamućen vid	manje često	manje često
	Konjunktivitis	manje često	manje često
	Fotofobija	često	manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	često	manje često
	Bol u uhu	manje često	manje često
Srčani poremećaji	Cijanoza	manje često	manje često
	Tahikardija	često	često
Krvožilni poremećaji	Tromboza	manje često	manje često
	Limfedem	manje često	manje često
	Hipertenzija	često	manje često
	Dijastolička hipertenzija	često	manje često
	Sistolička hipertenzija	manje često	manje često
	Hipotenzija	često	često
	Hematom	manje često	manje često
	Navale crvenila	manje često	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja	manje često	manje često
	Epistaksa	manje često	manje često
	Bol u sinusima	manje često	manje često
	Sindrom kašlja iz gornjih dišnih puteva	manje često	manje često
	Kongestija nosa	manje često	manje često
	Piskanje	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	često	manje često
	Hematemeza	manje često	manje često
	Povraćanje	često	često
	Bol u gornjem dijelu abdomena	često	manje često
	Bol u abdomenu	često	manje često
	Nelagoda u abdomenu	manje često	manje često
	Distenzija abdomena	manje često	manje često
	Mučnina	vrlo često	često
	Flatulencija	često	manje često
	Suha usta	manje često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Ekhimoza	manje često	manje često
	Purpura	manje često	manje često
	Pruritus	često	manje često
	Osip	često	manje često
	Eritem	manje često	manje često
	Palmarni eritem	manje često	manje često
	Akne	manje često	manje često
	Hiperhidroza	manje često	manje često
	Alopecija	manje često	manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	manje često	manje često
	Mialgija	često	često
	Bol u leđima	često	često
	Bol u vratu	često	manje često
	Bol u udovima	često	manje često
	Mišićno-koštana nelagoda	manje često	manje često
	Nelagoda u udovima	često	manje često
	Grčevi u mišićima	često	manje često
	Stezanje mišića	često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bolest slična gripi	manje često	manje često
	Pireksija	vrlo često	često
	Bol u prsnom košu	često	manje često
	Nelagoda u prsnom košu	često	manje često
	Periferni edem	često	manje često
	Zimica	često	često
	Tresavica	vrlo često	često
	Malaksalost	često	manje često
	Osjećaj hladnoće	često	manje često
	Umor	često	manje često
	Pogoršanje općeg tjelesnog zdravlja	manje često	manje često
	Bol	često	manje često
	Osjećaj nervoze	manje često	manje često
	Reakcija na mjestu infuzije	često	manje često
	Eritem na mjestu infuzije	manje često	manje često
	Bol na mjestu infuzije	manje često	manje često
	Sniženi hemoglobin	manje često	manje često
Pretrage	Povišena tjelesna temperatura	često	često
	Povećana srčana frekvencija	često	manje često
	Povišen krvni tlak	često	manje često
	Povišen sistolički krvni tlak	često	manje često
	Smanjena srčana frekvencija	manje često	manje često
	Sniženi dijastolički krvni tlak	često	manje često
	Sniženi sistolički krvni tlak	manje često	manje često
	Povećan broj retikulocita	manje često	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Kontuzija	često	manje često
	Reakcija povezana s infuzijom	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Najčešće prijavljene nuspojave nakon dobivanja odobrenja za stavljanja lijeka u promet za obje koncentracije lijeka, bile su bol u prsnom košu, navale crvenila, povišen i snižen krvni tlak, malaksalost, zaduha, mučnina, povraćanje, pireksija, bol u leđima, glavobolja i zimica.

Pedijatrijska populacija

Procijenjeni su rezultati o sigurnosti primjene za 4 pedijatrijska bolesnika (onih u dobi ≤ 17 godina) uključena u PID ispitivanje i rezultati za 13-ero djece (u dobi od 3 do 16 godina) uključene u ITP ispitivanje. Primijećeno je da je u djece udio glavobolje, zimice, pireksije, mučnine, povraćanja, hipotenzije, povećane srčane frekvencije i bolova u leđima bio viši nego u odraslih. Cijanoza je bila prijavljena za jedno dijete, ali nije zabilježena u odraslih. Procjena vitalnih znakova u kliničkim ispitivanjima pedijatrijske populacije nije pokazala nikakav obrazac klinički značajnih promjena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući dojenčad, starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem srčane ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne postoje podaci o predoziranju u djece za lijek Flebogamma DIF. Međutim, kao i u odrasloj populaciji predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti kao i nakon intravenske primjene bilo kojeg imunoglobulina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA02.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) s protutijelima širokog spektra protiv infektivnih agensa.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži IgG protutijela koja su prisutna u normalnoj populaciji.

Normalno je pripremljen iz pūla plazme od najmanje 1000 davatelja. Distribucija podvrsta imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj ljudskoj plazmi.

Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu povratiti abnormalno niske vrijednosti imunoglobulina G u normalni raspon vrijednosti.

Mehanizam djelovanja u indikacijama osim onih za nadomjesnu terapiju još nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatorni učinak.

Provedena su tri klinička ispitivanja s Flebogamma DIF-om; jedno za nadomjesnu terapiju u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (u odraslih i djece starije od 6 godina) i dva ispitivanja za imunomodulaciju u bolesnika s imunološkom trompocitopeničnom purpurom (jedno u odraslih bolesnika i drugo u odraslih i djece u dobi između 3 i 16 godina).

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet, koje je uključilo 66 bolesnika, pokazalo se da je stopa infuzija s potencijalno povezanim nuspojavama bila veća uz primjenu lijeka Flebogamma DIF 100 mg/ml (18,46%, n = 24/130) nego uz lijek Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n = 3/135). Međutim, jedan ispitanik liječen lijekom Flebogamma DIF 100 mg/ml imao je epizode blage glavobolje kod svih infuzija, dok je drugi bolesnik imao 2 epizode pireksije kod 2 infuzije. Valja uzeti u obzir da su ta 2 ispitanika pridonijela većoj učestalosti infuzija s reakcijama u toj skupini. Od ostalih ispitanika, ni jedan nije imao više od 1 infuzije s nuspojavama u obje skupine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Normalni ljudski imunoglobulin je nakon intravenske primjene odmah i u potpunosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja.

Distribucija

Raspodjeljuje se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tekućine, nakon približno 3 - 5 dana postiže se ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih odjeljaka.

Eliminacija

Poluvijek 100 mg/ml Flebogamma DIF-a je oko 34 – 37 dana. Taj poluvijek može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, a naročito u primarnoj imunodeficijenciji.

IgG i kompleksi IgG-a razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji ne očekuju se drukčija farmakokinetička svojstva.

Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica (vidjeti reference)

Nisu provedena klinička ispitivanja u pogledu *predekspozicijske/postekspozicijske profilakse ospica* u osjetljivih bolesnika.

Flebogamma DIF 100 mg/ml ispunjava zahtjeve specifikacije za minimalnu graničnu vrijednost potentnosti protutijela na virus ospica od 0,36 x standard Centra za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (engl. *Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Doziranje se temelji na farmakokinetičkim izračunima koji uzimaju u obzir tjelesnu težinu, volumen krvi i poluvijek imunoglobulina. Prema tim izračunima očekuje se:

- titar u serumu nakon 13,5 dana = 270 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg). Time se postiže granica sigurnosti koja je više nego dvostruko veća od zaštitnog titra protutijela prema SZO-u od 120 mIU/ml.
- titar u serumu nakon 22 dana ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg)
- titar u serumu nakon 22 dana ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (doza: 0,53 g/kg – predekspozicijska profilaksa).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti jednostruke doze su rađena na štakorima i miševima. Odsutnost smrtnosti u nekliničkim ispitivanjima Flebogamma DIF-a u dozama do 2500 mg/kg i odsutnost bilo koje ozbiljnije nuspojave u dišnom, krvožilnom ili središnjem živčanom sustavu pokusnih životinja podržavaju sigurnost primjene Flebogamma DIF-a.

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze i ispitivanja embriofetalne toksičnosti nisu izvediva zbog indukcije protutijela kao i interferencije s protutijelima. Učinak lijeka na imunološki sustav novorođenčadi nije ispitivan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

D-sorbitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, ni s bilo kojim drugim i.v. Ig lijekom.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip II) s 50 ml, 100 ml ili 200 ml otopine s gumenim čepom (klorobutil guma).

Veličina pakiranja: 1 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe lijek mora dostići sobnu temperaturu (ne više od 30 °C).

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili sadrže krute čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (0,5 g)****1. NAZIV LIJEKA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka sadrži 50 mg normalnog ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig) od čega IgG čini najmanje 97%.

0,5 g/10 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju.

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/404/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (2,5 g, 5 g, 10 g i 20 g)****1. NAZIV LIJEKA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka sadrži 50 mg normalnog ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig) od čega IgG čini najmanje 97%.

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 50 mikrograma/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

D-sorbitol, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju.

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE (5 g, 10 g i 20 g)****1. NAZIV LIJEKA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka sadrži 50 mg normalnog ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig) od čega IgG čini najmanje 97%.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Da biste objesili, povucite ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**NALJEPNICA BOČICE (0,5 g i 2,5 g)****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

Da biste objesili, povucite ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (5 g, 10 g i 20 g)

1. NAZIV LIJEKA

Flebogamma DIF 100 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka sadrži 100 mg normalnog ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig) od čega IgG čini najmanje 97%.

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 100 mikrograma/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

D-sorbitol, voda za injekcije. Za detaljnije informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/404/006

EU/1/07/404/007

EU/1/07/404/008

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE (5 g)****1. NAZIV LIJEKA**

Flebogamma DIF 100 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za infuziju

5 g / 50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Da biste objesili, povucite ovdje
Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE (10 g i 20 g)****1. NAZIV LIJEKA**

Flebogamma DIF 100 mg/ml otopina za infuziju
normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml lijeka sadrži 100 mg normalnog ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig) od čega IgG čini najmanje 97%.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Da biste objesili, povucite ovdje
Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Flebogamma DIF 50 mg/ml otopina za infuziju normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Flebogamma DIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Flebogamma DIF
3. Kako primjenjivati lijek Flebogamma DIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Flebogamma DIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Flebogamma DIF i za što se koristi

Što je Flebogamma DIF

Flebogamma DIF sadrži prirodni ljudski imunoglobulin, visoko pročišćeni protein koji se izdvaja iz ljudske plazme (sastavni dio krvi darivatelja). Ovaj lijek pripada skupini lijekova koji se nazivaju intravenski imunoglobulini. Ovi se lijekovi koriste u terapiji raznih poremećaja rada obrambenog sustava tijela.

Za što se koristi Flebogamma DIF

Koristi se u terapiji odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) koji nemaju dovoljno protutijela (Flebogamma DIF služi kao nadomjesna terapija). Postoje dvije skupine:

- bolesnici sa sindromima primarne imunodeficiencije, urođenim nedostatkom protutijela (skupina 1)
- bolesnici sa sindromima sekundarne imunodeficiencije s teškim ili ponavljajućim infekcijama, neučinkovitim antimikrobnim liječenjem te ili s **dokazanim izostankom odgovora specifičnog protutijela** (engl. *proven specific antibody failure*, **PSAF**)* ili s razinom IgG-a u serumu < 4 g/l (skupina 2).

* PSAF = neuspjeh postizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG protutijela na polisaharidne i polipeptidne antigene pneumokoknih cjepiva.

Koristi se u terapiji osjetljivih odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) u kojih aktivna imunizacija protiv ospica nije indicirana ili se ne preporučuje.

Koristi se u terapiji odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) koji imaju određene autoimune poremećaje (imunomodulacija). Pet je skupina takvih poremećaja:

- primarna imunotrombocitopenija (ITP), stanje u kojem je broj trombocita u krvi znatno snižen. Trombociti igraju važnu ulogu u procesu zgrušavanja i smanjen broj trombocita može

uzrokovati neželjeno krvarenje i stvaranje podljeva (hematoma). Lijek se također koristi u bolesnika s visokim rizikom od pojave krvarenja ili prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita.

- Guillain-Barréov sindrom, pri kojem imunološki sustav oštećuje živce ometajući tako njihov ispravan rad.
- Kawasakijska bolest (u ovom slučaju zajedno s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom), dječja bolest kod koje se proširuju krvne žile (arterije) u tijelu
- kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija, rijetka i progresivna bolest koja uzrokuje slabost udova, utrnulost, bol i umor
- multifokalna motorna neuropatija, rijetka bolest koja uzrokuje sporu progresivnu asimetričnu slabost udova, bez gubitka osjeta.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Flebogamma DIF

Nemojte primjenjivati lijek Flebogamma DIF

- ako ste alergični na normalni ljudski imunoglobulin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate nedostatak imunoglobulina vrste IgA u krvi ili stvarate protutijela na IgA
- ako imate poremećaj nepodnošenja fruktoze, vrlo rijedak genetski poremećaj u kojem se ne stvara enzim za razgrađivanje fruktoze. Dojenčad i mala djeca (u dobi od 0 do 2 godine), u kojih nasljedno nepodnošenje fruktoze vjerojatno još nije utvrđeno i moglo bi biti smrtonosno, ne smiju primati ovaj lijek (vidjeti posebna upozorenja o pomoćnim tvarima na kraju ovog dijela).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Flebogamma DIF.

Neke nuspojave mogu biti češće od drugih:

- u slučaju visoke brzine infuzije
- ako primite lijek Flebogamma DIF prvi put ili ste do tada primali drugi lijek koji sadrži ljudski imunoglobulin ili ako je prošlo mnogo vremena od prethodne infuzije (npr. nekoliko tjedana). Pomno će Vas nadzirati jedan sat nakon završetka infuzije kako bi se uočile potencijalne nuspojave.

Alergijske reakcije su rijetke. Mogu se javiti osobito ako imate nedostatak imunoglobulina vrste IgA u krvi ili ste razvili protutijela na IgA.

Bolesnici s postojećim čimbenicima rizika

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koje drugo stanje i/ili bolujete od neke druge bolesti, jer je bolesnike s postojećim čimbenicima rizika za trombotske događaje (stvaranje krvnih ugrušaka u krvi) potrebno kontrolirati. Obavezno obavijestite svog liječnika ako imate:

- šećernu bolest
- povišen krvni tlak
- krvožilne bolesti ili trombozu u povijesti bolesti
- prekomjernu tjelesnu težinu
- smanjeni volumen krvi

- bolesti koje uzrokuju povišen viskozitet krvi
- više od 65 godina.

Bolesnici s bubrežnim problemima

Imate li bolest bubrega i ovo je prvi put da primате lijek Flebogamma DIF, mogli biste imati probleme s bubrežima.

Liječnik će razmotriti čimbenike rizika koje imate i poduzeti mjere opreza kao što su smanjenje brzine infuzije ili prekid liječenja.

Učinci na krvne pretrage

Nakon primjene, Flebogamma DIF može neko vrijeme utjecati na rezultate nekih krvnih pretraga (seroloških testova). Ako ćete raditi pretrage krvi nakon dobivanja Flebogamma DIF-a, obavijestite laboranta ili svog liječnika da ste primili ovaj lijek.

Posebna upozorenja o sigurnosti

Kada se lijek proizvodi iz ljudske krvi ili plazme, poduzimaju se određene mjere u svrhu sprječavanja prijenosa infekcija na bolesnike. One uključuju:

- pažljiv izbor davatelja krvi i plazme kako bi se isključili potencijalno rizični davatelji
- testiranje svake donacije i pûla plazme na viruse/infekcije
- u postupke obrade krvi i plazme uključeni su koraci kojima se mogu deaktivirati ili odstraniti virusi.

Usprkos ovim mjerama, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To se odnosi na bilo koji nepoznati virus ili virus u nastajanju ili druge oblike infekcija.

Poduzete mjere se smatraju učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus ljudske imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus te za viruse bez ovojnice kao što su hepatitis A virus i parvovirus B19.

Imunoglobulini nisu povezani s infekcijama hepatitisa A ili parvovirusa B19 vjerojatno zbog zaštitnih protutijela protiv ovih infekcije sadržanih u lijeku.

Strogo se preporučuje bilježenje naziva i broja serije lijeka (navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Serija”) pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF u svrhu evidencije korištenih serija za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Za vrijeme infuzije lijeka Flebogamma DIF potrebno je pratiti vitalne znakove (tjelesnu temperaturu, krvni tlak, brzinu srčanih otkucaja i brzinu disanja).

Drugi lijekovi i Flebogamma DIF

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.
- Učinak na cjepiva: Flebogamma DIF može smanjiti djelotvornost nekih vrsta cjepiva (cjepiva koja sadrže žive oslabljene viruse). U slučaju cjepiva protiv rubeole, zaušnjaka i vodenih kozica,

nakon primanja ovog lijeka treba proteći do 3 mjeseca prije cijepljenja ovim cjepivima. U slučaju cjepiva protiv ospica, između primanja ovog lijeka i cijepljenja treba proći 1 godina.

- Tijekom liječenja lijekom Flebogamma DIF morate izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji povećavaju izlučivanje vode iz tijela (diuretici Henleove petlje).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolesnici tijekom liječenja mogu imati reakcije (na primjer, omaglicu ili mučninu), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Flebogamma DIF sadrži sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Flebogamma DIF sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 7,35 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 100 ml. To odgovara 0,37% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF daje se injekcijom u vene (intravenska primjena). Lijek možete primijeniti sami sebi ako su Vas bolničko osoblje ili zdravstveni radnik u tome dobro uvježbali. Morate primijeniti infuziju točno onako kako Vam je pokazano kako biste spriječili ulazak mikroorganizama u tijelo. Ne smijete nikad primijeniti lijek kad ste sami; uz Vas uvijek mora biti zdravstveni radnik s iskustvom u pripremi lijeka, postavljanju venske kanile, primjeni lijeka i praćenju nuspojava.

Doza koju ćete primiti ovisi o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini što će izračunati Vaš liječnik (vidjeti dio „Upute za zdravstvene radnike“ koji se nalazi na kraju ove upute o lijeku).

Na početku infuzije primit ćete lijek Flebogamma DIF malom brzinom (0,01 – 0,02 ml/kg/min). Ovisno o tome kako se osjećate, Vaš liječnik može postupno povećati brzinu infuzije (do 0,1 ml/kg/min).

Primjena u djece starije od 2 godine

Doziranje u djece ne razlikuje se od doziranja u odraslih osoba jer se doza također određuje ovisno o bolesti i tjelesnoj težini djeteta.

Ako primijenite više lijeka Flebogamma DIF nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Flebogamma DIF nego što ste trebali, u organizmu može nastati suvišak tekućine. To se naročito može dogoditi ako ste rizični bolesnik, primjerice stariji bolesnik ili bolesnik sa srčanim ili bubrežnim problemima. Odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Flebogamma DIF

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i pridržavajte se njegovih/njenih uputa. Ne smijete primiti dvostruku dozu kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U rijetkim i izoliranim slučajevima, sljedeće nuspojave su zabilježene za pripravke imunoglobulina.

Zatražite medicinsku skrb bez odlaganja ako se tijekom ili nakon infuzije pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- nagli pad krvnog tlaka i u izoliranim slučajevima anafilaktični šok (čiji su znakovi, između ostalog, osip, hipotenzija, palpitacije, pištanje u plućima, kašljanje, kihanje i otežano disanje), iako niste u prethodnoj primjeni pokazali preosjetljivost na lijek
- privremeni neinfektivni meningitis (čiji su znakovi glavobolja, strah ili nepodnošenje svjetlosti, ukočeni vrat)
- privremeno smanjenje broja eritrocita u krvi (povratna hemolitička anemija/hemoliza).
- prolazne kožne reakcije (nuspojave na koži)
- povećanje razine serumskog kreatinina (test koji mjeri funkciju bubrega) i/ili akutno zatajenje bubrega (čiji su znakovi bol u donjem dijelu leđa, umor, smanjena količina mokraće)
- tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda (stezanje u prsima s osjećajem prebrzog rada srca), moždani udar (slabost mišića lica, ruke ili noge, otežan govor ili razumijevanje govora), plućna embolija (nedostatak daha, bol u prsnoj koži i umor), duboka venska tromboza (bolovi i oticanje udova)
- akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom koje uzrokuje hipoksiju (nedostatak kisika), dispneju (otežano disanje), tahipneju (ubrzano disanje), cijanozu (nedostatak kisika u krvi), vrućicu i nizak krvni tlak.

Druge nuspojave:

Često (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 infuzija):

- glavobolja
- vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- tahikardija (ubrzani rad srca)
- hipotenzija (nizak krvni tlak)

Manje često (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 100 infuzija):

- bronhitis
- nazofaringitis (upala nosa i ždrijela)
- omaglica (bolest kretanja)
- hipertenzija (visok krvni tlak)
- povišen krvni tlak
- piskanje pri disanju
- produktivni kašalj

- bol u trbuhu (uključujući bol u gornjem dijelu trbuha)
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- urtikarija
- svrbež (pruritus)
- osip (izbijanje promjena na koži)
- bol u leđima
- mialgija (bol u mišićima)
- artralgijska (bol u zglobovima)
- tresavica (osjećaj hladne drhtavice) ili zimica
- bol
- reakcija na mjestu injekcije
- pozitivan Coombsov test
- snižen krvni tlak

Rijetko (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 1000 infuzija):

- preosjetljivost
- neuobičajeno ponašanje
- migrena
- nestabilan krvni tlak
- navale crvenila (u lice)
- kašalj
- astma
- dispneja (otežano disanje)
- epistaksa (krvarenje iz nosa)
- nelagoda u nosu
- bol u grkljanu
- kontaktni dermatitis
- hiperhidroza (prekomjerno znojenje)
- osip
- grčevi u mišićima
- bol u vratu
- bol u udovima
- zadržavanje mokraće
- astenija (umor)
- bol u prsnoj koži
- reakcije na mjestu infuzije (eritem, ekstravazacija, upala, bol)
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući edem, bol, svrbež i oticanje na mjestu injekcije)
- periferni edem
- povišena alanin aminotransferaza (jetrena transaminaza)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Opaženo je da se glavobolja, vrućica, ubrzani otkucaji srca i nizak krvni tlak javljaju u djece u većem udjelu nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Flebogamma DIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina mutna ili sadrži krute čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Flebogamma DIF sadrži

- Djelatna tvar je normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig). Jedan ml lijeka sadrži 50 mg normalnog ljudskog imunoglobulina, od čega IgG čini najmanje 97%.

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 0,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 2,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 400 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Postoci IgG podvrsta iznose otprilike 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ i 2,2% IgG₄. IgA je sadržan u tragovima (manje od 50 mikrograma/ml).

- Drugi sastojci su sorbitol i voda za injekcije (za dodatne informacije o sastojcima, vidjeti dio 2).

Kako Flebogamma DIF izgleda i sadržaj pakiranja

Flebogamma DIF je otopina za infuziju. Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta.

Flebogamma DIF je dostupan u bočicama od 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml i 20 g/400 ml.

Veličina pakiranja je 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3 za dodatne informacije):

Doziranje i način primjene

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Dozu će možda trebati prilagoditi svakom pojedinom bolesniku ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu koja se određuje na temelju tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi u pothranjenih ili pretilih bolesnika. Stoga postoje sljedeće okvirne smjernice o režimu doziranja.

Preporučene doze prikazane su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
<u>Nadomjesna terapija:</u>		
Sindromi primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4 – 0,8 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
	Doza održavanja: 0,2 – 0,8 g/kg	
Sekundarne imunodeficijencije	0,2 – 0,4 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
Predekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica:		
Postekspozicijska profilaksa u osjetljivih bolesnika	0,4 g/kg	što prije i unutar 6 dana, primjenu vjerojatno treba ponoviti još jednom nakon 2 tjedna kako bi se održala razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml
Postekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,4 g/kg	primijeniti uz terapiju održavanja kao još jednu dozu unutar 6 dana od izlaganja
Predekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,53 g/kg	ako bolesnik prima dozu održavanja manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, tu dozu treba jednokratno povećati na najmanje 0,53 g/kg
Imunomodulacija:		
Primarna imunotrombocitopenija	0,8 – 1 g/kg	prvog dana, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana
	ili 0,4 g/kg/dan	tijekom 2 – 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi, zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	Početna doza: 2 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana
	Doza održavanja: 1 g/kg	svaka 3 tjedna u podijeljenim dozama tijekom 1 – 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija	Početna doza: 2 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 uzastopnih dana
	Doza održavanja: 1 g/kg	svaka 2 – 4 tjedna
	ili 2 g/kg	svakih 4 – 8 tjedana u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana

Flebogamma DIF za primjenu u venu treba primijeniti u infuziji početnom brzinom od 0,01 do 0,02 ml/kg/min tijekom prvih 30 minuta. Ako se dobro podnosi, brzina infuzije može se postupno povećavati do najviše 0,1 ml/kg/min.

Postignuto je znatno povećanje medijana razine trombocita u kliničkom ispitivanju u ITP bolesnika (64 000/ μ l) iako normalne razine nisu postignute.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece ne razlikuje se od doziranja u odraslih osoba jer se doza također određuje ovisno o tjelesnoj težini djeteta i kliničkom ishodu gore navedenih stanja i bolesti.

Inkompatibilnosti

Flebogamma DIF se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama i mora se primijeniti u odvojenoj intravenskoj infuziji.

Posebne mjere opreza

Sorbitol

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu povijest bolesti s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Strogo se preporučuje bilježenje naziva i broja serije lijeka pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF u svrhu evidencije korištenih serija za bolesnika.

Upute za rukovanje i zbrinjavanje

Prije uporabe lijek mora dostići sobnu temperaturu (ne više od 30 °C).

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ne koristite lijek Flebogamma DIF ako primijetite da je otopina mutna ili sadrži krute čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Flebogamma DIF 100 mg/ml otopina za infuziju normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Flebogamma DIF i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Flebogamma DIF
3. Kako primjenjivati lijek Flebogamma DIF
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Flebogamma DIF
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Flebogamma DIF i za što se koristi

Što je Flebogamma DIF

Flebogamma DIF sadrži prirodni ljudski imunoglobulin, visoko pročišćeni protein koji se izdvaja iz ljudske plazme (sastavni dio krvi darivatelja). Pripada skupini lijekova koji se nazivaju intravenski imunoglobulini. Ovi se lijekovi koriste u terapiji raznih poremećaja rada obrambenog sustava tijela.

Za što se koristi Flebogamma DIF

Koristi se u terapiji odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) koji nemaju dovoljno protutijela (Flebogamma DIF služi kao nadomjesna terapija). Postoje dvije skupine:

- bolesnici sa sindromima primarne imunodeficiencije, urođenog nedostatka protutijela (skupina 1)
- bolesnici sa sindromima sekundarne imunodeficiencije s teškim ili ponavljajućim infekcijama, neučinkovitim antimikrobnim liječenjem te ili s **dokazanim izostankom odgovora specifičnog protutijela** (engl. *proven specific antibody failure, PSAF*)* ili s razinom IgG-a u serumu < 4 g/l (skupina 2).

* PSAF = neuspjeh pri postizanju najmanje dvostrukog porasta titra IgG protutijela na na polisaharidne i polipeptidne antigene pneumokoknih cjepiva.

Koristi se u terapiji osjetljivih odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) u kojih aktivna imunizacija protiv ospica nije indicirana ili se ne preporučuje.

Koristi se u terapiji odraslih, djece i adolescenata (2 – 18 godina) koji imaju određene autoimune poremećaje (imunomodulacija). Pet je skupina takvih poremećaja:

- Primarna imunotrombocitopenija (ITP), stanje u kojem je broj trombocita u krvi znatno snižen. Trombociti igraju važnu ulogu u procesu zgrušavanja i smanjen broj trombocita može uzrokovati neželjeno krvarenje i stvaranje podljeva (hematoma). Lijek se također koristi u

bolesnika s visokim rizikom od pojave krvarenja ili prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita.

- Guillain-Barréov sindrom, pri kojem imunološki sustav oštećuje živce ometajući tako njihov ispravan rad.
- Kawasakijska bolest (u ovom slučaju zajedno s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom), dječja bolest kod koje se proširuju krvne žile (arterije) u tijelu.
- kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija, rijetka i progresivna bolest koja uzrokuje slabost udova, utrnulost, bol i umor
- multifokalna motorna neuropatija, rijetka bolest koja uzrokuje sporu progresivnu asimetričnu slabost udova, bez gubitka osjeta.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Flebogamma DIF

Nemojte primjenjivati lijek Flebogamma DIF

- ako ste alergični na normalni ljudski imunoglobulin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate nedostatak imunoglobulina vrste IgA u krvi ili stvarate protutijela na IgA
- ako imate poremećaj nepodnošenja fruktoze, vrlo rijedak genetski poremećaj u kojem se ne stvara enzim za razgrađivanje fruktoze. Dojenčad i mala djeca (u dobi od 0 do— 2 godine), u kojih nasljedno nepodnošenje fruktoze vjerojatno još nije utvrđeno i moglo bi biti smrtonosno, ne smiju primati ovaj lijek (vidjeti posebna upozorenja o pomoćnim tvarima na kraju ovog dijela).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Flebogamma DIF.

Neke nuspojave mogu biti češće od drugih:

- u slučaju visoke brzine infuzije
- ako primite lijek Flebogamma DIF prvi put ili ste do tada primali drugi lijek koji sadrži ljudski imunoglobulin ili ako je prošlo mnogo vremena od prethodne infuzije (npr. nekoliko tjedana). Pomno će Vas nadzirati jedan sat nakon završetka infuzije kako bi se uočile potencijalne nuspojave.

Alergijske reakcije su rijetke. Mogu se javiti osobito ako imate nedostatak imunoglobulina vrste IgA u krvi ili ste razvili protutijela na IgA.

Bolesnici s postojećim čimbenicima rizika

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koje drugo stanje i/ili bolujete od neke druge bolesti, jer je bolesnike s postojećim čimbenicima rizika za trombotske događaje (stvaranje krvnih ugrušaka u krvi) potrebno kontrolirati. Obavezno obavijestite svog liječnika ako imate:

- šećernu bolest
- povišen krvni tlak
- krvožilne bolesti ili trombozu u povijesti bolesti
- prekomjernu tjelesnu težinu
- smanjeni volumen krvi

- bolesti koje uzrokuju povišen viskozitet krvi
- više od 65 godina.

Bolesnici s bubrežnim problemima

Imate li bolest bubrega i ovo je prvi put da primате lijek Flebogamma DIF, mogli biste imati probleme s bubrežima.

Liječnik će razmotriti čimbenike rizika koje imate i poduzeti mjere opreza kao što su smanjenje brzine infuzije ili prekid liječenja.

Učinci na krvne pretrage

Nakon primjene, Flebogamma DIF može neko vrijeme utjecati na rezultate nekih krvnih pretraga (seroloških testova). Ako ćete raditi pretrage krvi nakon dobivanja Flebogamma DIF-a, obavijestite laboranta ili svog liječnika da ste primili ovaj lijek.

Posebna upozorenja o sigurnosti

Kada se lijek proizvodi iz ljudske krvi ili plazme, poduzimaju se određene mjere u svrhu sprječavanja prijenosa infekcija na bolesnike. One uključuju:

- pažljiv izbor davatelja krvi i plazme kako bi se isključili potencijalno rizični davatelji
- testiranje svake donacije i pûla plazme na viruse/infekcije
- u postupke obrade krvi i plazme uključeni su koraci kojima se mogu deaktivirati ili odstraniti virusi.

Usprkos ovim mjerama, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To se odnosi na bilo koji nepoznati virus ili virus u nastajanju ili druge oblike infekcija.

Poduzete mjere se smatraju učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus ljudske imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus te za viruse bez ovojnice kao što su hepatitis A virus i parvovirus B19.

Imunoglobulini nisu povezani s infekcijama hepatitisa A ili parvovirusa B19 vjerojatno zbog zaštitnih protutijela protiv ovih infekcije sadržanih u lijeku.

Strogo se preporučuje bilježenje naziva i broja serije lijeka (navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Serija”) pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF u svrhu evidencije korištenih serija za bolesnika.

Djeca i adolescenti

Za vrijeme infuzije lijeka Flebogamma DIF potrebno je pratiti vitalne znakove (tjelesnu temperaturu, krvni tlak, brzinu srčanih otkucaja i brzinu disanja).

Drugi lijekovi i Flebogamma DIF

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.
- Učinak na cjepiva: Flebogamma DIF može smanjiti djelotvornost nekih vrsta cjepiva (cjepiva koja sadrže žive oslabljene viruse). U slučaju cjepiva protiv rubeole, zaušnjaka i vodenih kozica,

nakon primanja ovog lijeka treba proteći do 3 mjeseca prije cijepljenja ovim cjepivima. U slučaju cjepiva protiv ospica, između primanja ovog lijeka i cijepljenja treba proteći 1 godina.

- Tijekom liječenja lijekom Flebogamma DIF morate izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji povećavaju izlučivanje vode iz tijela (diuretici Henleove petlje).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolesnici tijekom liječenja mogu imati reakcije (na primjer omaglicu ili mučninu), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Flebogamma DIF sadrži sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Flebogamma DIF sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 7,35 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 100 ml. To odgovara 0,37% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF daje se injekcijom u vene (intravenska primjena). Lijek možete primijeniti sami sebi ako su Vas bolničko osoblje ili zdravstveni radnik u tome dobro uvježbali. Morate primijeniti infuziju točno onako kako Vam je pokazano kako biste spriječili ulazak mikroorganizama u tijelo. Ne smijete nikad primijeniti lijek kad ste sami; uz Vas uvijek mora biti zdravstveni radnik s iskustvom u pripremi lijeka, postavljanju venske kanile, primjeni lijeka i praćenju nuspojava.

Doza koju ćete primiti ovisi o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini što će izračunati Vaš liječnik (vidjeti dio „Upute za zdravstvene radnike“ koji se nalazi na kraju ove upute o lijeku).

Na početku infuzije primit ćete lijek Flebogamma DIF malom brzinom (0,01 ml/kg/min). Ovisno o tome kako se osjećate, Vaš liječnik može postupno povećati brzinu infuzije (do 0,08 ml/kg/min).

Primjena u djece starije od 2 godine

Doziranje u djece ne razlikuje se od doziranja u odraslih osoba jer se doza također određuje ovisno o bolesti i tjelesnoj težini djeteta.

Ako primijenite više lijeka Flebogamma DIF nego što ste trebali

Ako ste primili više lijeka Flebogamma DIF nego što ste trebali, u organizmu može nastati suvišak tekućine. To se naročito može dogoditi ako ste rizični bolesnik, primjerice stariji bolesnik ili bolesnik sa srčanim ili bubrežnim problemima. Odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Flebogamma DIF

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika i pridržavajte se njegovih/njenih uputa. Ne smijete primiti dvostruku dozu lijeka kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U rijetkim i izoliranim slučajevima, sljedeće nuspojave su zabilježene za pripravke imunoglobulina.

Zatražite medicinsku skrb bez odlaganja ako se tijekom ili nakon infuzije pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

- nagli pad krvnog tlaka i u izoliranim slučajevima anafilaktični šok (čiji su znakovi, između ostalog, osip, hipotenzija, palpitacije, pištanje u plućima, kašljanje, kihanje i otežano disanje), iako niste u prethodnoj primjeni pokazali preosjetljivost na lijek
- privremeni neinfektivni meningitis (čiji su znakovi glavobolja, strah ili nepodnošenje svjetlosti, ukočeni vrat)
- privremeno smanjenje broja eritrocita u krvi (povratna hemolitička anemija/hemoliza)
- prolazne kožne reakcije (nuspojave na koži)
- povećanje razine serumskog kreatinina (test koji mjeri funkciju bubrega) i/ili akutno zatajenje bubrega (čiji su znakovi bol u donjem dijelu leđa, umor, smanjena količina mokraće)
- tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda (stezanje u prsima s osjećajem prebrzog rada srca), moždani udar (slabost mišića lica, ruke ili noge, otežan govor ili razumijevanje govora), plućna embolija (nedostatak daha, bol u prsnoj koži i umor), duboka venska tromboza (bolovi i oticanje udova)
- Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom koje uzrokuje hipoksiju (nedostatak kisika), dispneju (otežano disanje), tahipneju (ubrzano disanje), cijanozu (nedostatak kisika u krvi), vrućicu i nizak krvni tlak.

Druge nuspojave:

Vrlo često (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 infuzija):

- glavobolja

Često (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 infuzija):

- tahikardija (ubrzani rad srca)
- hipotenzija (nizak krvni tlak)
- vrućica (povišena tjelesna temperatura)
- tresavica (osjećaj hladne drhtavice) ili zimica
- mučnina
- povraćanje
- bol u leđima
- mialgija (bol u mišićima)

Manje često (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 100 infuzija):

- preosjetljivost

- gripa
- omaglica (bolest kretanja)
- tremor (drhtanje)
- fotofobija (prekomjerna osjetljivost na svjetlo)
- vrtoglavica
- hipertenzija (visok krvni tlak)
- piskanje pri disanju
- bol u trbuhu (uključujući gornji dio trbuha)
- proljev
- vjetрови
- svrbež (pruritus)
- osip
- nelagoda u udovima
- grčevi u mišićima i ukočenost mišića
- bol u vratu
- bol u udovima
- nelagoda u prsnoj koži / bol u prsnoj koži
- umor
- osjećaj hladnoće
- malaksalost
- periferni edem
- ubrzani otkucaji srca
- kontuzija (nagnječenje)
- infekcija mokraćnih puteva
- aseptički meningitis (neinfektivni meningitis)
- smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica
- anoreksija (gubitak apetita)
- nesаница
- radikularni sindrom (bolovi u vratu ili leđima i drugi simptomi kao što su utrnulost, trnci i slabost u rukama ili nogama)
- vazovagalna sinkopa (privremeni gubitak svijesti)
- konjunktivitis (upala konjunktive oka)
- makulopatija (bolest makule, u mrežnici oka)
- zamućen vid
- bol u uhu
- cijanoza (plavkasta boja kože)
- krvni tlak povišen ili snižen
- navale crvenila (u lice)
- hematom
- tromboza
- limfedem
- dispneja (otežano disanje)
- epistaksa (krvarenje iz nosa)
- postnazalni drip (prekomjerno lučenje sluzi)
- bol u sinusima
- sindrom kašlja iz gornjih dišnih puteva
- nelagoda u trbuhu i nadimanje trbuha
- suha usta
- hematemeza (povraćanje krvi)
- akne
- alopecija
- hiperhidroza (prekomjerno znojenje)
- ekhimoza (veliki hematom na koži)
- eritem (crvenilo kože)
- artralģija (bol u zglobovima)
- nelagoda u mišićima i kostima

- reakcije povezane s infuzijom i reakcije na mjestu infuzije (uključujući eritem na mjestu infuzije i bol na mjestu infuzije)
- osjećaj razdražljivosti (nervoza)
- bolest nalik gripi
- pogoršanje općeg tjelesnog zdravlja
- sniženje hemoglobina
- povećan broj retikulocita
- usporeni otkucaji srca

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Opazeno je da se glavobolja, zimica, vrućica, mučnina, povraćanje, nizak krvni tlak, ubrzani otkucaji srca i bol u leđima javljaju u djece u većem udjelu nego u odraslih. Cijanoza (nedostatak kisika u krvi) zabilježena je u slučaju jednog djeteta, ali ne i u odraslih.

Nuspojave se mogu smanjiti prijelazom na lijek Flebogamma DIF 50 mg/ml. Molimo Vas da se posavjetujete s liječnikom ako se nuspojave povećaju.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Flebogamma DIF

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina mutna ili sadrži krute čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Flebogamma DIF sadrži

- Djelatna tvar je normalni ljudski imunoglobulin (i.v. Ig). Jedan ml lijeka sadrži 100 mg normalnog ljudskog imunoglobulina, od čega IgG čini najmanje 97%.

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina

Postoci IgG podvrsta su otprilike 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ i 2,5% IgG₄. IgA je sadržan u tragovima (manje od 100 mikrograma/ml).

- Drugi sastojci su sorbitol i voda za injekcije (za dodatne informacije o sastojcima, vidjeti dio 2).

Kako Flebogamma DIF izgleda i sadržaj pakiranja

Flebogamma DIF je otopina za infuziju. Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedožuta.

Flebogamma DIF je dostupan u bočicama od 5 g/50 ml, 10 g/100 ml i 20 g/200 ml.

Veličina pakiranja je 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3 za dodatne informacije):

Doziranje i način primjene

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Dozu će možda trebati prilagoditi svakom pojedinom bolesniku ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu koja se određuje na temelju tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi u pothranjenih ili pretilih bolesnika. Stoga postoje sljedeće okvirne smjernice o režimu doziranja.

Preporučene doze prikazane su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
Nadomjesna terapija:		
Sindromi primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4 – 0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2 – 0,8 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Sekundarne imunodeficijencije	0,2 – 0,4 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Preekspozicijska/postekspozicijska profilaksa ospica:		
Postekspozicijska profilaksa u osjetljivih bolesnika	0,4 g/kg	što prije i unutar 6 dana, primjenu vjerojatno treba ponoviti još jednom nakon 2 tjedna kako bi se održala razina protutijela na virus ospica u serumu > 240 mIU/ml
Postekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,4 g/kg	primijeniti uz terapiju održavanja kao još jednu dozu unutar 6 dana od izlaganja
Preekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,53 g/kg	ako bolesnik prima dozu održavanja manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, tu dozu treba jednokratno povećati na najmanje 0,53 g/kg
Imunomodulacija:		
Primarna imunotrombocitopenija	0,8 – 1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	prvog dana, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana tijekom 2 – 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi, zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana svaka 3 tjedna u podijeljenim dozama tijekom 1 – 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg ili 2 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 uzastopnih dana svaka 2 – 4 tjedna svakih 4 – 8 tjedana u podijeljenim dozama tijekom 2 – 5 dana

Flebogamma DIF za primjenu u venu treba primijeniti u infuziji početnom brzinom od 0,01 ml/kg/min tijekom prvih 30 minuta. Ako se dobro podnosi, brzinu infuzije potrebno je povišiti na 0,02 ml/kg/min tijekom idućih 30 minuta. Ako se i dalje dobro podnosi, brzinu infuzije potrebno je povišiti na

0,04 ml/kg/min tijekom idućih 30 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, brzinu je moguće povećavati za po 0,02 ml/kg/min svakih 30 minuta do maksimalnih 0,08 ml/kg/min.

Zabilježeno je da se učestalost nuspojava na i.v. Ig povećava s brzinom infuzije. Na početku infuzija mora teći sporo. Ako nema nuspojava, brzinu infuzije pri sljedećim primjenama moguće je postupno polako povisivati sve do maksimalne brzine. U bolesnika kod kojih se javljaju nuspojave preporuča se smanjiti brzinu infuzije pri sljedećim primjenama i ograničiti maksimalnu brzinu na 0,04 ml/kg/min ili primijeniti i.v. Ig u koncentraciji od 5%.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece ne razlikuje se od doziranja u odraslih osoba jer se doza također određuje ovisno o tjelesnoj težini djeteta i kliničkom ishodu gore navedenih stanja i bolesti.

Inkompatibilnosti

Flebogamma DIF se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama i mora se primijeniti u odvojenoj intravenskoj infuziji.

Posebne mjere opreza

Sorbitol

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu povijest bolesti s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Strogo se preporučuje bilježenje naziva i broja serije lijeka pri svakoj primjeni lijeka Flebogamma DIF u svrhu evidencije korištenih serija za bolesnika.

Upute za rukovanje i zbrinjavanje

Prije uporabe lijek mora dostići sobnu temperaturu (ne više od 30 °C).

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ne koristite lijek Flebogamma DIF ako primijetite da je otopina mutna ili sadrži krute čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.