

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

Einn ml inniheldur:

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum 50 mg
(hreinleiki a.m.k. 97% IgG)

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur: 0,5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 2,5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Hvert 100 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Hvert 200 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Hvert 400 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Dreifing undirflokka IgG (námundargildi):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Lágmarksgildi IgG gegn mislingum er 4,5 a.e./ml.

Hámarks IgA-innihald er 50 míkrogrömm/ml.

Framleitt úr blóðvökva frá blóðgjöfum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Einn ml inniheldur 50 mg af D-sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Flebogamma DIF er jafnþrýstið, með osmósupéttni frá 240 til 370 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglingum (á aldrinum 2 – 18 ára) við:

- Frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni (primary immunodeficiency syndrome [PID]) ásamt skorti á mótefnamyndun
- Afleiddum ónæmisbresti (secondary immunodeficiencies [SID]) hjá sjúklingum sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferð hefur ekki borið árangur og sem

eru annað hvort með **staðfestan sértækan mótefnabrest (proven specific antibody failure [PSAF])*** eða IgG gildi <4 g/l í sermi.

*PSAF = ekki tókst að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatíttra gegn pneumókokka fjölsykru- og fjölpeptíð-mótefnavakabóluefnum.

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu hjá næmum fullorðnum, börnum og unglingum (2 - 18 ára) sem hafa frábendingu við virkri bólusetningu eða hún er ekki ráðlögð.

Einnig skal hafa í huga opinberar ráðleggingar um notkun immúnóglóbúlína úr mönnum, til notkunar í bláæð, við forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu og virka bólusetningu.

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglingum (2 – 18 ára) við:

- Frumkominni ónæmisblóðflagnafæð (immune thrombocytopenia [ITP]), hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingarhættu eða fyrir skurðaðgerð til þess að leiðrétta blóðflagnafjölda.
- Guillain Barré heilkenni.
- Kawasaki sjúkdómi (samhliða asetýlsalicýlsýru, sjá 4.2).
- Langvinnum afmýlandi bólgufjöldaugakvilla (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [CIDP]).
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilla (multifocal motor neuropathy [MMN]).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

IVIg meðferð skal hefja og framkvæma undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð við sjúkdómum í ónæmiskerfi.

Skammtar

Skammtastærð og skömmtun fara eftir sjúkdómsgreiningu.

Nauðsynlegt getur verið að meta skammt hvers og eins sérstaklega byggt á klínískri svörun þeirra. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá of léttum eða of þungum sjúklingum.

Eftirfarandi skammtar eru ætlaðir sem leiðbeinandi.

Uppbótarmeðferð við frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni

Skömmtunin á að miða að því að lággildi IgG (mælt fyrir næstu lyfjagjöf) sé að minnsta kosti 6 g/l eða innan eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir aldurshópinn. Það tekur 3 - 6 mánuði frá upphafi meðferðar að ná jafnvægi. Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4 - 0,8 g/kg gefinn einu sinni og skal honum fylgt eftir með að minnsta kosti 0,2 g/kg á 3 – 4 vikna fresti.

Til að ná 6 g/l lággildi IgG þarf að gefa 0,2 - 0,8 g/kg/mánuð. Eftir að jafnvægi er náð skal láta líða 3 - 4 vikur milli skammta.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Til að draga úr tíðni bakteríusýkinga er hugsanlegt að stækka þurfi skammtinn og miða við hærri lággildi.

Uppbótarmeðferð við afleiddum ónæmisbresti (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1.)

Ráðlagður skammtur er 0,2 - 0,4 g/kg á 3 – 4 vikna fresti.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Aðlaga skal skammt eftir þörfum til að ná fram hámarksvörn gegn sýkingum, aukning getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu; íhuga má skammtaminnkun þegar sjúklingur helst laus við sýkingar.

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu

Forvörn eftir útsetningu

Ef næmur sjúklingur hefur verið útsettur fyrir mislingum ætti 0,4 g/kg skammtur sem gefinn er eins fljótt og auðið er innan 6 daga frá útsetningu að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 2 vikur. Mæla skal gildi í sermi eftir 2 vikur og skrá niður. Annar 0,4 g/kg skammtur sem mögulega er endurtekinn einu sinni eftir 2 vikur gæti verið nauðsynlegur til að viðhalda gildi í sermi >240 ma.e./ml.

Ef sjúklingur með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest hefur verið útsettur fyrir mislingum og fær reglulegar innrennslisgjafir af IVIg skal íhuga að gefa aukaskammt af IVIg eins fljótt og auðið er innan 6 daga frá útsetningu. 0,4 g/kg skammtur á að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 2 vikur.

Forvörn fyrir útsetningu

Ef sjúklingur með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest er í hættu á að verða útsettur fyrir mislingum og fær IVIg viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 – 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í 0,53 g/kg. Það ætti að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 22 daga eftir innrennslisgjöf.

Ónæmisstyring við eftirtöldu:

Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð

Það eru tvær mismunandi meðferðaráætlanir:

- 0,8 - 1 g/kg gefin á 1. degi; skammtinn má svo endurtaka einu sinni innan 3 daga.
- 0,4 g/kg gefin daglega í 2 – 5 daga. Endurtaka má meðferðina taki tilfellið sig upp aftur.

Guillain Barré heilkenni

0,4 g/kg/á dag í 5 daga (hugsanlega endurtekin skömmtun ef bakslag verður)

Kawasaki sjúkdómur

Gefa skal 2,0 g/kg í einum skammti. Sjúklingar skulu fá samhliða meðferð með asetýlsalicýlsýru.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2 - 5 samfellda daga.

Viðhaldsskammtar: 1 g/kg á 1 - 2 samfelldum dögum á 3 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtíma meðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og tímalengd svörunar. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við sjúkdómsferilinn hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2 - 5 samfellda daga.

Viðhaldsskammtur: 1 g/kg á 2 til 4 vikna fresti eða 2 g/kg á 4 til 8 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf lækurinn að taka ákvörðun um langtíma meðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og tímalengd svörunar. Hugsanlegt er að aðlagða þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við sjúkdómsferilinn hjá hverjum einstaklingi fyrir sig. Leiðbeinandi skammtanotkun er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Sjúkdómur	Skammtur	Tíðni innrennslisgjafa
Uppbótarmeðferð:		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4 - 0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2 - 0,8 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Afleiddur ónæmisbrestur (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Forvörn gegn mislingum fyrir/efir útsetningu fyrir þeim:		
Forvörn eftir útsetningu hjá næmum sjúklíngum	0,4 g/kg	Eins fljótt og auðið er og innan 6 daga, mögulega endurtekið einu sinni eftir 2 vikur til að viðhalda gildi mislingamótefna í sermi >240 ma.e./ml
Forvörn eftir útsetningu hjá sjúklíngum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,4 g/kg	Til viðbótar við viðhaldsmeðferð, gefið sem aukaskammtur innan 6 daga eftir útsetningu
Forvörn fyrir útsetningu hjá sjúklíngum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,53 g/kg	Ef sjúklíngur fær viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 - 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í að minnsta kosti 0,53 g/kg
Ónæmisstýring:		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8 - 1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á degi 1 og mögulega endurtaka einu sinni innan þriggja daga í 2 - 5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti samhliða asetýlsalicýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skiptum skömmum á 2 - 5 dögum á 3 vikna fresti í skiptum skömmum á 1 - 2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	í skiptum skömmum á 2 - 5 samfelldum dögum á 2 - 4 vikna fresti á 4 - 8 vikna fresti í skiptum skömmum á 2 - 5 dögum

Börn

Flebogamma DIF 50 mg/ml er ekki ætlað börnum á aldrinum 0 - 2 ára (sjá kafla 4.3).

Skammtastærðir hjá börnum og unglingum (2 - 18 ára) eru ekki öðruvísi en hjá fullorðnum þar sem skammtar hverrar ábendingar miðast við líkamsþyngd og verða að vera aðlagðir að klínískri niðurstöðu áður nefndra skilyrða.

Skert lifrarstarfsemi

Engar vísbendingar liggja fyrir sem gefa til kynna að breyta þurfi skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Flebogamma DIF 50 mg/ml skal gefa með innrennsli í bláæð til að byrja með á hraðanum 0,01 - 0,02 ml/kg/mín. fyrstu þrjátíu mínúturnar. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkun kemur fram, skal annaðhvort hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þoli sjúklingur það vel, má auka gjöfina smátt og smátt í mest 0,1 ml/kg/mín.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (immúnógóbúlín úr mönnum) eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4 og 6.1).

Arfgengt frúktósaóþol (sjá kafla 4.4).

Hjá ungbörnum og ungum börnum (á aldrinum 0 - 2 ára) getur arfgengt frúktósaóþol (hereditary fructose intolerance [HFI]) verið enn ógreint og getur verið banvænt og því mega þau ekki fá þetta lyf.

Sjúklingar með sértækan IgA skort sem myndað hafa mótefni gegn IgA, þar sem gjöf lyfs sem inniheldur IgA getur valdið bráðaofnæmi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sorbitól

Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Varúðarreglur við notkun

Oft er hægt að koma í veg fyrir mögulegar aukaverkanir með því að tryggja:

- að sjúklingar séu ekki næmir fyrir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum með því að hefja lyfjagjöf hægt (með upphafshraðann 0,01 - 0,02 ml/kg/mín.)
- að fylgjast vel með öllum einkennum sjúklinga meðan á lyfjagjöf stendur. Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum sem ekki hafa áður fengið venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, sjúklingum sem áður hafa fengið aðra tegund IVIg-lyfs eða ef langt er liðið frá síðustu lyfjagjöf meðan á fyrstu lyfjagjöf stendur og í klukkustund eftir að fyrstu lyfjagjöf lýkur við öruggar aðstæður á heilbrigðisstofnun til að greina hugsanlegar aukaverkanir og til að tryggja að hægt sé að veita bráðameðferð samstundis ef vandamál koma upp. Fylgjast skal vel með öllum öðrum sjúklingum í að minnsta kosti 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Við lyfjagjöf IVIg þarf eftirfarandi hjá öllum sjúklingum:

- næga vökvun áður en IVIg innrennsli hefst
- fylgjast með þvagmagni
- fylgjast með gildum kreatínins í sermi
- varast samtímis gjöf mikilvirkra þvagræsilyfja (sjá 4.5).

Ef um aukaverkun er að ræða verður annaðhvort að hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þörf fyrir meðferð byggist á eðli og alvarleika aukaverkunarinnar.

Innrennslistengd viðbrögð

Tilteknar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, andlitsroði, kuldahrollur, vöðvaverkir, hvæsandi öndun, hraðtaktur, verkur í mjóbaki, ógleði og lágur blóðþrýstingur) geta tengst innrennslishraða. Fylgja skal nákvæmlega ráðlögðum innrennslishraða sem gefinn er upp í kafla 4.2. Fylgjast skal náið með sjúklingum og einkennum þeirra meðan á lyfjagjöf stendur.

Aukaverkanir geta verið tíðari:

- hjá sjúklingum sem eru að fá venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti eða, í mjög sjaldgæfum tilfellum, þegar skipt er á milli tegunda venjulegs immúnóglóbúlíns úr mönnum eða þegar langt er liðið frá fyrri gjöf
- hjá sjúklingum með virka sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum:

- með ógreinanlegt IgA sem hafa myndað mótefni gegn IgA
- sem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum.

Ef um lost er að ræða skal veita viðeigandi staðlaða meðferð við losti.

Segarek

Það eru klínískar vísbendingar fyrir því að tengsl séu á milli gammaglobúlínjafar í bláæð og blóðsegarekstilfella, eins og hjartadreps, heilablóðfalls (þ.m.t. heilaslags), lungnablóðreks eða segamyndunar í djúpbláæðum sem gert er ráð fyrir að tengist hlutfallslegri aukningu blóðseigju með háu innflæði immúnóglóbúlína hjá sjúklingum sem eru í áhættuhóp. Varúðar skal gæta við að ávísa og gefa Ig með innrennsli í bláæð hjá sjúklingum sem þjást af offitu eða hafa áhættuþætti blóðsegamyndunar (eins og háan aldur, háþrýsting, sykursýki og sögu um æðasjúkdóma eða blóðsegatilvik, sjúklingum með áunna eða arfgenga tilhneigingu til segamyndunar, sjúklingum með langvarandi rúmlegu, sjúklingum með mikinn vökvaskort og sjúklingum með sjúkdóma sem valda aukinni blóðseigju).

Sjúklingum sem eru í áhættu að fá aukaverkanir tengdar segareki skal gefa IVIg lyf á minnsta mögulega innrennslishraða og í minnsta nothæfa skammti.

Bráð nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um tilfelli bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum sem fá Ig-meðferð í bláæð. Í flestum tilfellum hefur áhættuþáttur verið auðkenndur, s.s. undirliggjandi skert nýrnastarfsemi, sykursýki, vökvaskortur, offita, samtímisgjöf lyfja sem skaða nýru eða hærri aldur en 65 ár.

Meta skal þætti tengda nýrum fyrir innrennsli Ig í bláæð, einkum hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á bráðri nýrnabilun, og meta skal þá aftur með viðeigandi millibili. Gefa skal sjúklingum, sem eiga á hættu að fá bráða nýrnabilun, Ig lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og minnstu mögulegu skömmtum. Þegar nýrnaskemmdir eru til staðar skal skoðað hvort eigi að hætta að gefa Ig í bláæð.

Þótt skýrslur um versnandi nýrnastarfsemi og bráða nýrnabilun hafi sýnt fram á tengsl við notkun á mörgum af þeim immúnóglóbúlínum sem hafa markaðsleyfi og innihalda ýmis hjálparefni svo sem súkrósa, glúkósa og maltósa, hafa slíkar aukaverkanir verið hlutfallslega algengari hjá lyfjum sem innihalda súkrósa sem burðarefni. Ráðlagt er að nota Ig-lyf í bláæð sem ekki inniheldur þessi hjálparefni fyrir þá sjúklinga sem eru í áhættuhóp. Flebogamma DIF inniheldur ekki súkrósa, maltósa eða glúkósa.

Heilahimnubólga án sýkingar (aseptic meningitis syndrome)

Tilkynnt hefur verið um heilahimnubólgu án sýkingar sem tengist IVIg meðferð. Hún hefst yfirleitt nokkrum klukkustundum til 2 dögum eftir að IVIg meðferð hefst. Rannsóknir á heila- og mænuvökva eru oft jákvæðar með frumnager allt að nokkur þúsund frumur á mm³ einkum úr kyrningabálki og hækkað próteinmagn allt að nokkur hundruð mg/dl. Heilahimnubólga án sýkingar getur komið oftar upp í tengslum við háskammtameðferð (2 g/kg) með IVIg.

Sjúklingar sem sýna slík einkenni þurfa að gangast undir ítarlega taugafræðilega skoðun, þar á meðal rannsóknir á mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Þegar meðferð með Ig í bláæð er hætt, hefur heilahimnubólga án sýkingar gengið til baka innan nokkurra daga án eftirkasta.

Rauðalosblóðleysi

IVIg-afurðir geta innihaldið mótefni blóðflokka sem geta verkað sem rauðkornakljúfar og framkallað *in vivo* hjúpun rauðra blóðkorna með immúnóglóbúlíni sem veldur jákvæðri, beinni andglóbúlínverkun (Coombs próf) og í einstaka tilvikum rauðkornarofi. Rauðalosblóðleysi getur þróast eftir IVIg meðferð vegna aukins aðskilnaðar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá IVIg hvað varðar klínísk einkenni rauðkornarofs. (Sjá kafla 4.8.).

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð

Tilkynnt hefur verið um skammvinna fækkun daufkyrninga og/eða tilvik daufkyrningafæðar, stundum verulegrar, eftir meðferð með Ig í bláæð. Þetta kemur venjulega fram innan klukkustunda eða daga eftir gjöf Ig í bláæð og gengur sjálfkrafa til baka innan 7 til 14 daga.

Bráður lungnaskaði við blóðhlutagjöf (Transfusion Related Acute Lung Injury [TRALI])

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðs lungnabjúgs sem ekki tengist hjarta (TRALI) hjá sjúklingum sem fengu Ig í bláæð. TRALI einkennist af verulegum súrefnisskort, mæði, hraðöndun, bláma, hita og lágum blóðþrýstingi. Einkenni TRALI koma yfirleitt fram við eða innan 6 klukkustunda eftir blóðgjöf, oft innan 1 - 2 klst. Því verður að fylgjast með þeim sem fá Ig í bláæð og stöðva skal tafarlaust innrennsli Ig í bláæð ef aukaverkanir á lungu koma fram. TRALI getur verið lífshættulegt ástand og krefst tafarlausrar gjörgæslumeðferðar.

Víxlverkun við sermisprófanir

Ýmis mótefni í blóði sjúklings geta hækkað tímabundið eftir gjöf immúnóglóbúlins og geta valdið misvísandi jákvæðum niðurstöðum í sermisprófunum.

Þegar mótefni gegn mótefnavökum rauðra blóðkorna, s.s. A, B, D, fylgja við gjöf lyfsins geta þau víxlverkað við sum sermispróf fyrir mótefnum rauðra blóðkorna til dæmis bein andglóbúlín próf (DAT, beint Coombs próf).

Smitþættir

Hefðbundnar aðgerðir til að koma í veg fyrir smit í tengslum við notkun lyfja sem unnin eru úr blóði eða plasma manna fela í sér val á blóðgjöfum, skimun á hverri blóðgjöf og plasmasafni með tilliti til sértækra auðkenna sýkinga og beitingu markvissra aðferða í framleiðsluferlinu til að gera veirurnar óvirkar eða útrýma þeim. Þrátt fyrir þetta er aldrei hægt að útiloka alveg hættu á smiti þegar gefin eru lyf sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva manna. Þetta á einnig við um óþekktar veirur, nýjar veirur og önnur smitefni.

Þær varúðarráðstafanir sem beitt er, teljast árangursmiklar gegn hjúpveirum, svo sem HIV-veiru, lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV), og einnig gegn hjúplausu veirunum lifrabólguveiru A og parvoveiru B19.

Sýnt hefur verið fram á með rannsóknum að lyfið smiti ekki lifrabólgu A eða parvoveiru B19 við gjöf og einnig hefur verið sýnt fram á að lyfið styrki varnir líkamans gegn veirum svo um munar.

Það er sterklega mælt til þess að þegar Flebogamma DIF er ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og lotunúmer lyfsins svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 7,35 mg af natríum í hverjum 100 ml sem jafngildir 0,37% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Börn

Mælt er með eftirliti með lífsmörkum sjúklings þegar Flebogamma DIF er gefið börnum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi veikluð bóluefni

Þegar immúnóglóbúlín eru gefin getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna, t.d. mislinga, rauðra hunda, hettusóttar og hlaupabólu í minnst 6 vikur og í allt að 3 mánuði eftir meðferð. Eftir notkun þessa lyfs á að bíða í 3 mánuði áður en bóluset er með lifandi, veikluðum bóluefnum. Hvað mislinga varðar getur virkni verið skert í allt að 1 ár. Því skal athuga ónæmi sjúklinga áður en bóluset er við mislingum.

Mikilvirk þvagræsilyf

Forðast skal samhliðanotkun mikilvirkra þvagræsilyfja.

Börn

Búist er við því að sömu milliverkanir og minnst var á hjá fullorðnum séu til staðar hjá börnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi við notkun þessa lyfs handa þunguðum konum hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknnum og því skal gæta fyllstu varúðar sé það gefið barnshafandi konum. Komið hefur í ljós að IVIg lyf dreifast um fylgjuna í auknum mæli á þriðja hluta meðgöngu.

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlínum virðist þó benda til þess að lyfið hafi engin skaðleg áhrif á meðgöngu, á fóstur eða á nýfætt barn.

Brjóstagjöf

Öryggi lyfsins til notkunar hjá konum með barn á brjósti hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknnum og því skal aðeins gefa það með varúð hjá konum með barn á brjósti. Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjól. Ekki er búist við neinum neikvæðum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlínum bendir til að ekki sé að vænta skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hæfni til aksturs eða stjórnunar véla kann að skerðast vegna aukaverkana, s.s. sundli, tengdum Flebogamma DIF. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum í meðferð skulu bíða eftir að þær líði hjá áður en sest er undir stýri eða vélum stjórnað.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismati

Aukaverkanir sem orsakast af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum (með minnkandi tíðni) eru (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldahrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsmiklir verkir í mjóbaki
- afturkræf rauðalosviðbrögð, einkum hjá sjúklingum í blóðflokkum A, B og AB og (mjög sjaldgæft) rauðalosblóðleysi, sem kallar á blóðgjöf
- (mjög sjaldgæft) skyndileg lækun blóðþrýstings og í einstaka tilfellum bráðafnæmislost, jafnvel þótt sjúklingur hafi ekki sýnt nein ofnæmisviðbrögð við fyrri gjöf
- (mjög sjaldgæft) skammvinn viðbrögð í húð (þ.m.t. helluroði í húð – tíðni ekki þekkt)
- (kemur örsjaldan fyrir) blóðsegarekstilfelli, s.s. hjartadrep, heillaslag, lungnablóðrek eða segamyndum í djúpbláæðum
- tilvik afturkræfrar heilahimnubólgu án sýkingar
- tilvik aukins magns kreatíníns í sermi og/eða bráð nýrnabilun
- tilvik bráðs lungnaskaða við blóðhlutagjöf (TRALI).

Hvað upplýsingar um öryggi varðar með tilliti til smitþátta, sjá kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan er samkvæmt MedDRA líffæra- og tíðniflokkunarkerfinu (SOC og helstu sérheitum).

Tíðni aukaverkana er metin í samræmi við eftirfarandi venjur:

- mjög algengar ($\geq 1/10$)

- algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Heimildir í öryggisgagnagrunni úr klínískum rannsóknum og rannsóknum á öryggi lyfsins eftir markaðssetningu hjá samtals 128 sjúklingum sem fengu Flebogamma DIF 50 mg/ml (með samtals 1318 innrennslum)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoxsbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Óeðlileg hegðun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Mígreni	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Mjög algengar	Algengar
	Sundl	Algengar	Sjaldgæfar
Hjarta	Hraðtaktur	Algengar	Algengar
	Hjarta- og æðasjúkdómur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Æðar	Hár blóðþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hár hlébilsþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hár slagbilsþrýstingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Lágur blóðþrýstingur	Algengar	Algengar
	Lágur hlébilsþrýstingur	Algengar	Algengar
	Blóðþrýstingssveiflur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Andlitsroði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Berkjubólga	Algengar	Sjaldgæfar
	Mæði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Astmi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Blóðnasir	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Hósti með uppgangi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hósti	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Önghljóð	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í barkakýli	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Óþægindi í nefi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar	Sjaldgæfar
	Uppköst	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í efri hluta kviðar	Algengar	Sjaldgæfar
	Kviðverkir	Algengar	Sjaldgæfar
	Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláðaútbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Snertihúðbólga	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Ofsakláði	Algengar	Sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Útbrot	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvaverkir	Algengar	Sjaldgæfar
	Bakverkir	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í hálsi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Verkur í útlím	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Vöðvakrampar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Þvagteppa	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Mjög algengar	Algengar
	Brjóstverkur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Þjúgur á útlímum	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Kuldahrollur	Algengar	Sjaldgæfar
	Stirðleiki	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Viðbrögð á stungustað	Algengar	Sjaldgæfar
	Röði á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Lyf fer utan æðar, á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Kláði á stungustað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Þroti á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Þroti á stungustað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Þjúgur á stungustað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Verkur á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Verkur á stungustað	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður blóðþrýstingur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Hækkaður slagbilsþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Lækkaður slagbilsþrýstingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hækkaður líkamshiti	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkaður alanín aminótransferasi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Jákvætt Coombs-próf	Algengar	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eftir að lyfið fékk markaðsleyfi fyrir báða styrkleikana eru brjóstverkur, andlitsröði, hækkan og lækkan blóðþrýstings, lasleiki, andþyngsli, ógleði, uppköst, sótthiti, bakverkur, höfuðverkur og kuldahrollur.

Börn

Öryggisniðurstöður hjá 29 börnum (sem voru ≤ 17 ára) í PID rannsóknunum voru metnar. Fram kom að hlutfall höfuðverkjar, sótthita, hraðtakts og lágs blóðþrýstings var hærra hjá börnum en hjá fullorðnum. Mat á lífsmörkum í klínískum rannsóknum hjá börnum benti ekki til neins mynsturs klínískt mikilvægra breytinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun getur valdið of miklum vökva og ofseigju, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópi, þar á meðal hjá ungbörnum, eldra fólki og sjúklingum með hjarta- eða nýrnabilun (sjá kafla 4.4).

Börn

Upplýsingar varðandi ofskömmtun með Flebogamma DIF hafa ekki verið staðfestar hjá börnum. Hins vegar getur ofskömmtun leitt til vökvauppsöfnunar og ofseigju líkt og hjá fullorðnum og eins og á við önnur immúnóglóbúlín til gjafar í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín): Ónæmisglóbúlín, venjulegt manna, gefin í æð, ATC-flokkur: J06BA02.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur aðallega immúnóglóbúlín G (IgG) sem er breiðvirkt mótefni gegn sýkingum.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur þau IgG mótefni sem venjulega finnast hjá mönnum. Það er yfirleitt framleitt úr plasmasafni frá a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Hlutfallsleg dreifing í undirflokkka immúnóglóbúlíns G er svipuð og í plasma manna.

Viðeigandi skammtar af lyfinu geta leiðrétt óeðlilega lág gildi immúnóglóbúlíns G.

Ekki hafa verið rannsakaðir til hlítar notkunarmöguleikar lyfsins á annan hátt en sem uppbótarmeðferð, þó svo það taki til ónæmisáhrifa. Mikilvægri aukningu var náð í miðgildi blóðflagna í klínískum rannsóknum á sjúklingum með langvinnan blóðflagnafæðarpurpura (64.000/ μ l) þó svo að eðlilegu stigi hafi ekki verið náð.

Þrjár klínískar rannsóknir voru framkvæmdar með Flebogamma DIF, tvær á uppbótarmeðferð fyrir sjúklinga með frumkominn ónæmisbrest (önnur bæði hjá fullorðnum og börnum eldri en 10 ára og hin hjá börnum á aldrinum 2 til 16 ára) og ein á ónæmisstyringu hjá fullorðnum sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæðarpurpura.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir lyfjagjöf í bláæð er fullkomið aðgengi immúnóglóbúlína úr mönnum í blóðrás sjúklings.

Dreifing

Það dreifist nokkuð hratt frá plasma og til annarra líkamsvessa og eftir um það bil 3-5 daga hefur jafnvægi komist á innan og utan æðaveggjanna.

Brotthvarf

Helmingunartími Flebogamma DIF 50 mg/ml er um það bil 30-32 dagar. Hann getur þó verið mismunandi milli sjúklinga og þá sérstaklega þeirra sem eru með frumkominn ónæmisbrest.

IgG og IgG-fléttur brotna niður í átfrumnakerfinu.

Börn

Ekki er búist við að neinn munur sé á lyfjahvörfum hjá börnum.

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu (sjá tilvísanir)

Engar klínískrar rannsóknir hafa verið gerðar hjá næmum sjúklingum varðandi *forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml nær sértæku viðmiðunargildi um lágmarksvirkni mislingamótefna sem er 0,36 x CBER staðall (Center for Biologics Evaluation and Research [CBER] Standard). Skömmtunin er byggð á lyfjahvarfafræðilegum útreikningum sem taka líkamsþyngd, blóðrúmmál og helmingunartíma ímúnóglóbúlína með í reikninginn. Þessir útreikningar segja fyrir um:

- Títur í sermi eftir 13,5 daga = 270 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg). Þetta gefur öryggismörk sem eru meira en tvöfalt verndandi magn sem WHO miðar við sem er 120 ma.e./ml.
- Títur í sermi eftir 22 daga ($t_{1/2}$) = 180 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg)
- Títur í sermi eftir 22 daga ($t_{1/2}$) = 238,5 ma.e./ml (skammtur: 0,53 g/kg – forvörn fyrir útsetningu).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir á einum skammti voru framkvæmdar hjá rottum og músum. Voru þeim gefnir allt að 2.500 mg/kg skammtar af Flebogamma DIF en því virtust ekki fylgja neinir öndunarfæra-, æðakerfis- eða taugakerfiskvillar og rennir það frekari stoðum undir öryggi Flebogamma DIF.

Endurteknar eiturefnaprófanir og fósturprófanir eru óframkvæmanlegar vegna þess að slíkt skapar of mikil inngrip í mótefni þeirra. Áhrif lyfsins á ónæmiskerfi ungbarna hefur ekki verið kannað.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

D-sorbitól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, eða önnur Ig lyf til gjafar í bláæð, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml eða 400 ml lausn í hettuglasi (gler af gerð II) með tappa (úr klóróbútýlgúmmíi).

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið skal hafa náð stofu- eða líkamshita fyrir notkun (ekki hærra en 30°C).

Lausnin skal vera tær eða aðeins ópallýsandi og litlaus eða dauðgul. Ekki skal nota lausnir sem eru skýjaðar eða eru með botnfalli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/404/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 100 mg/ml innrennsliislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

Einn ml inniheldur:

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum.....100 mg
(hreinleiki a.m.k. 97% IgG)

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 200 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Dreifing undirflokka IgG (námundargildi):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Lágmarksgildi IgG gegn mislingum er 9 a.e./ml.

Hámarks IgA-innihald er 100 míkrogrömm/ml.

Framleitt úr blóðvökva frá blóðgjöfum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Einn ml inniheldur 50 mg af D-sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliislyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Flebogamma DIF er jafnþrýstið, með osmósupéttni frá 240 til 370 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglingum (á aldrinum 2 - 18 ára) við:

- Frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni (primary immunodeficiency syndrome [PID]) ásamt skorti á mótefnamyndun
- Afleiddum ónæmisbresti (secondary immunodeficiencies [SID]) hjá sjúklingum sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferð hefur ekki borið árangur og sem eru annað hvort með **staðfestan sértækan mótefnabrest (proven specific antibody failure [PSAF])*** eða IgG gildi <4 g/l í sermi.

*PSAF = ekki tókst að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatíttra gegn pneumókokka fjölsykru- og fjölpeptíð-mótefnavakabóluefnum

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu hjá næmum fullorðnum, börnum og unglingum (2 - 18 ára) sem hafa frábendingu við virkri bólusetningu eða hún er ekki ráðlögð.

Einnig skal hafa í huga opinberar ráðleggingar um notkun immúnóglóbúlína úr mönnum, til notkunar í bláæð, við forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu og virka bólusetningu.

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglingum (2 - 18 ára) við:

- Frumkominni ónæmisblóðflagnafæð (immune thrombocytopenia [ITP]), hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingarhættu eða fyrir skurðaðgerð til þess að leiðrétta blóðflagnafjölda.
- Guillain Barré heilkenni.
- Kawasaki sjúkdómi (samhliða asetýlsalicýlsýru, sjá 4.2).
- Langvinnum afmýlandi bólgufjöldaugakvilla (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [CIDP]).
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilla (multifocal motor neuropathy [MMN]).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

IVIg meðferð skal hefja og framkvæma undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð við sjúkdómum í ónæmiskerfi.

Skammtar

Skammtastærð og skömmtun fara eftir sjúkdómsgreiningu.

Nauðsynlegt getur verið að meta skammt hvers og eins sérstaklega byggt á klínískri svörun þeirra. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá of léttum eða of þungum sjúklingum.

Eftirfarandi skammtar eru ætlaðir sem leiðbeinandi.

Uppbótarmeðferð við frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni

Skömmtunin á að miða að því að lággildi IgG (mælt fyrir næstu lyfjagjöf) sé að minnsta kosti 6 g/l eða innan eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir aldurshópinn. Það tekur 3 - 6 mánuði frá upphafi meðferðar að ná jafnvægi. Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4 - 0,8 g/kg gefinn einu sinni og skal honum fylgt eftir með að minnsta kosti 0,2 g/kg á 3 - 4 vikna fresti.

Til að ná 6 g/l lággildi IgG þarf að gefa 0,2 - 0,8 g/kg/mánuð. Eftir að jafnvægi er náð skal láta líða 3 - 4 vikur milli skammta.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Til að draga úr tíðni bakteríusýkinga er hugsanlegt að stækka þurfi skammtinn og miða við hærri lággildi.

Uppbótarmeðferð við afleiddum ónæmisbresti (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1.)

Ráðlagður skammtur er 0,2 - 0,4 g/kg á 3 - 4 vikna fresti.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Aðlaga skal skammt eftir þörfum til að ná fram hámarksvörn gegn sýkingum, aukning getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu; íhuga má skammtaminnkun þegar sjúklingur helst laus við sýkingar.

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu

Forvörn eftir útsetningu

Ef næmur sjúklingur hefur verið útsettur fyrir mislingum ætti 0,4 g/kg skammtur sem gefinn er eins fljótt og auðið er innan 6 daga frá útsetningu að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 2 vikur. Mæla skal gildi í sermi eftir 2 vikur og skrá niður. Annar 0,4 g/kg skammtur sem mögulega er endurtekinn einu sinni eftir 2 vikur gæti verið nauðsynlegur til að viðhalda gildi í sermi >240 ma.e./ml.

Ef sjúklingur með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest hefur verið útsettur fyrir mislingum og fær reglulegar innrennslisgjafir af IVIg skal íhuga að gefa aukaskammt af IVIg eins fljótt og auðið er innan 6 daga frá útsetningu. 0,4 g/kg skammtur á að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 2 vikur.

Forvörn fyrir útsetningu

Ef sjúklingur með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest er í hættu á að verða útsettur fyrir mislingum og fær IVIg viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 – 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í 0,53 g/kg. Það ætti að gefa gildi í sermi sem er >240 ma.e./ml af mótefnum gegn mislingum í að minnsta kosti 22 daga eftir innrennslisgjöf.

Ónæmisstyring við eftirtöldu:

Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð

Það eru tvær mismunandi meðferðaráætlanir:

- 0,8 - 1 g/kg gefin á 1. degi; skammtinn má svo endurtaka einu sinni innan 3 daga
- 0,4 g/kg gefin daglega í 2 – 5 daga. Endurtaka má meðferðina taki tilfellið sig upp aftur.

Guillain Barré heilkenni

0,4 g/kg/á dag í 5 daga (hugsanlega endurtekin skömmtun ef bakslag verður).

Kawasaki sjúkdómur

Gefa skal 2,0 g/kg í einum skammti. Sjúklingar skulu fá samhliða meðferð með asetýlsalicýlsýru.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2 - 5 samfellda daga.

Viðhaldsskammtar: 1 g/kg á 1 - 2 samfelldum dögum á 3 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf lækinn að taka ákvörðun um langtíma meðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og tímalengd svörunar. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við sjúkdómsferilinn hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2 - 5 samfellda daga.

Viðhaldsskammtur: 1 g/kg á 2 til 4 vikna fresti eða 2 g/kg á 4 til 8 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtíma meðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og tímalengd svörunar. Hugsanlegt er að aðlagða þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við sjúkdómsferilinn hjá hverjum einstaklingi fyrir sig. Leiðbeinandi skammtanotkun er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Sjúkdómur	Skammtur	Tíðni innrennslisgjafa
Uppbótarmeðferð:		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4 - 0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2 - 0,8 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Afleiddur ónæmisbrestur (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu fyrir þeim:		
Forvörn eftir útsetningu hjá næmum sjúklingum	0,4 g/kg	Eins fljótt og auðið er og innan 6 daga, mögulega endurtekið einu sinni eftir 2 vikur til að viðhalda gildi mislingamótefna í sermi >240 ma.e./ml
Forvörn eftir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,4 g/kg	Til viðbótar við viðhaldsmeðferð, gefið sem aukaskammtur innan 6 daga eftir útsetningu
Forvörn fyrir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,53 g/kg	Ef sjúklingur fær viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 - 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í að minnsta kosti 0,53 g/kg
Ónæmisstýring:		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8 - 1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á degi 1 og mögulega endurtaka einu sinni innan þriggja daga í 2 - 5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti samhliða asetýlsalicýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum á 3 vikna fresti í skiptum skömmtum á 1 - 2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	í skiptum skömmtum í 2 - 5 samfellda daga á 2 - 4 vikna fresti á 4 - 8 vikna fresti í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum

Börn

Flebogamma DIF 100 mg/ml er ekki ætlað börnum á aldrinum 0 - 2 ára (sjá kafla 4.3).

Skammtastærðir hjá börnum og unglingum (2 - 18 ára) eru ekki öðruvísi en hjá fullorðnum þar sem skammtar hverrar ábendingar miðast við líkamsþyngd og verða að vera aðlagðir að klínískri niðurstöðu áður nefndra skilyrða.

Skert lifrarástærsemi

Engar vísbendingar liggja fyrir sem gefa til kynna að breyta þurfi skömmtum.

Skert nýrnarástærsemi

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Flebogamma DIF 100 mg/ml skal gefa með innrennsli í bláæð til að byrja með á hraðanum 0,01 ml/kg/mín. fyrstu þrjátíu mínúturnar. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkun kemur fram, skal annaðhvort hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þoli sjúklingur það vel skal auka hraðann í 0,02 ml/kg/mín. aðrar þrjátíu mínúturnar. Ef sjúklingur þolir slíkt, skal auka hraðann í 0,04 ml/kg/mín. þriðju þrjátíu mínúturnar. Ef sjúklingurinn þolir innrennslið vel, má auka hraðann hægt um 0,02 ml/kg/mín. með þrjátíu mínútna millibili í hámark sem nemur 0,08 ml/kg/mín.

Komið hefur fram að tíðni aukaverkana við IVIg aukist með hraða innrennslis. Hraði innrennslis ætti að vera lítill í byrjun. Ef engar aukaverkanir koma fyrir má auka hraða innrennslis rólega upp í mesta hraða. Hjá sjúklingum sem fá aukaverkanir er ráðlegt að draga úr hraða innrennslis í síðari lyfjagjöfum og takmarka við hámarkshraðann 0,04 ml/kg/mín. eða gefa IVIg í 5% styrkleika (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (immúnóglóbúlín úr mönnum) eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 4.4 og 6.1).

Arfgengt frúktósaóþol (sjá kafla 4.4).

Hjá ungbörnum og ungum börnum (á aldrinum 0 - 2 ára) getur arfgengt frúktósaóþol (hereditary fructose intolerance [HFI]) verið enn ógreint og getur verið banvænt og því mega þau ekki fá þetta lyf.

Sjúklingar með sértækan IgA skort sem myndað hafa mótefni gegn IgA, þar sem gjöf lyfs sem inniheldur IgA getur valdið bráðaofnæmi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sorbitól

Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaþjól áður en lyfið er gefið.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Varúðarreglur við notkun

Oft er hægt að koma í veg fyrir mögulegar aukaverkanir með því að tryggja:

- að sjúklingar séu ekki næmir fyrir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum með því að hefja lyfjagjöf hægt (með upphafshraðann 0,01 ml/kg/mín.)
- að fylgjast vel með öllum einkennum sjúklinga meðan á lyfjagjöf stendur. Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum sem ekki hafa áður fengið venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, sjúklingum sem áður hafa fengið aðra tegund IVIg-lyfs eða ef langt er liðið frá síðustu lyfjagjöf meðan á fyrstu lyfjagjöf stendur og í klukkustund eftir að fyrstu lyfjagjöf lýkur við öruggar aðstæður á heilbrigðisstofnun til að greina hugsanlegar aukaverkanir og til að tryggja að hægt sé að veita bráðameðferð samstundis ef vandamál koma upp. Fylgjast skal vel með öllum öðrum sjúklingum í að minnsta kosti 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Við lyfjagjöf IVIg þarf eftirfarandi hjá öllum sjúklingum:

- næga vökvun áður en IVIg innrennsli hefst
- fylgjast með þvagmagni
- fylgjast með gildum kreatínins í sermi
- varast samtímis gjöf mikilvirkra þvagræsilyfja (sjá 4.5).

Ef um aukaverkun er að ræða verður annaðhvort að hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þörf fyrir meðferð byggist á eðli og alvarleika aukaverkunarinnar.

Innrennslistengd viðbrögð

Tilteknar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, andlitsroði, kuldahrollur, vöðvaverkir, hvæsandi öndun, hraðtaktur, verkur í mjóbaki, ógleði og lágur blóðþrýstingur) geta tengst innrennslishraða. Fylgja skal nákvæmlega ráðlögðum innrennslishraða sem gefinn er upp í kafla 4.2. Fylgjast skal náið með sjúklingum og einkennum þeirra meðan á lyfjagjöf stendur.

Aukaverkanir geta verið tíðari:

- hjá sjúklingum sem eru að fá venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti eða, í mjög sjaldgæfum tilfellum, þegar skipt er á milli tegunda venjulegs immúnóglóbúlíns úr mönnum eða þegar langt er liðið frá fyrri gjöf
- hjá sjúklingum með virka sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum:

- með ógreinanlegt IgA sem hafa myndað mótefni gegn IgA
- sem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum.

Ef um lost er að ræða skal veita viðeigandi meðferð við losti.

Segarek

Það eru klínískar vísbendingar fyrir því að tengsl séu á milli gammaglóbúlíngjafar í bláæð og blóðsegarekstilfella, eins og hjartadreps, heilablóðfalls (þ.m.t. heilaslags), lungnablóðreks eða segamyndunar í djúpbláæðum sem gert er ráð fyrir að tengist hlutfallslegri aukningu blóðseigju með háu innflæði immúnóglóbúlína hjá sjúklingum sem eru í áhættuhóp. Varúðar skal gæta við að ávísa og gefa Ig með innrennsli í bláæð hjá sjúklingum sem þjást af offitu eða hafa áhættuþætti

blóðsegamyndunar (eins og háan aldur, háþrýsting, sykursýki og sögu um æðasjúkdóma eða blóðsegatilvik, sjúklingum með áunna eða arfgenga tilhneigingu til segamyndunar, sjúklingum með langvarandi rúmlegu, sjúklingum með mikinn vökvaskort og sjúklingum með sjúkdóma sem valda aukinni blóðseigju).

Sjúklingum sem eru í áhættu að fá aukaverkanir tengdar segareki skal gefa IVIg lyf á minnsta mögulega innrennslishraða og í minnsta nothæfa skammti.

Bráð nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um tilfelli bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum sem fá Ig-meðferð í bláæð. Í flestum tilfellum hefur áhættuþáttur verið auðkenndur, s.s. undirliggjandi skert nýrnastarfsemi, sykursýki, vökvaskortur, offita, samtímisgjöf lyfja sem skaða nýru eða hærri aldur en 65 ár.

Meta skal þætti tengda nýrum fyrir innrennsli Ig í bláæð, einkum hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á bráðri nýrnabilun, og meta skal þá aftur með viðeigandi millibili. Gefa skal sjúklingum, sem eiga á hættu að fá bráða nýrnabilun, Ig lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og minnstu mögulegu skömmtum. Þegar nýrnaskemmdir eru til staðar skal skoðað hvort eigi að hætta að gefa Ig í bláæð.

Þótt skýrslur um versnandi nýrnastarfsemi og bráða nýrnabilun hafi sýnt fram á tengsl við notkun á mörgum af þeim immúnóglóbúlínum sem hafa markaðsleyfi og innihalda ýmis hjálparefni svo sem súkrósa, glúkósa og maltósa, hafa slíkar aukaverkanir verið hlutfallslega algengari hjá lyfjum sem innihalda súkrósa sem burðarefni. Ráðlagt er að nota Ig-lyf í bláæð sem ekki inniheldur þessi hjálparefni fyrir þá sjúklinga sem eru í áhættuhóp. Flebogamma DIF inniheldur ekki súkrósa, maltósa eða glúkósa.

Heilahimnubólga án sýkingar (aseptic meningitis syndrome)

Tilkynnt hefur verið um heilahimnubólgu án sýkingar sem tengist IVIg meðferð. Hún hefst yfirleitt nokkrum klukkustundum til 2 dögum eftir að IVIg meðferð hefst. Rannsóknir á heila- og mænuvökva eru oft jákvæðar með frumnager allt að nokkur þúsund frumur á mm³ einkum úr kyrningabálki og hækkað próteinmagn allt að nokkur hundruð mg/dl. Heilahimnubólga án sýkingar getur komið oftar upp í tengslum við háskammtameðferð (2 g/kg) með IVIg.

Sjúklingar sem sýna slík einkenni þurfa að gangast undir ítarlega taugafræðilega skoðun, þar á meðal rannsóknir á mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Þegar meðferð með Ig í bláæð er hætt, hefur heilahimnubólga án sýkingar gengið til baka innan nokkurra daga án eftirkasta.

Rauðalosblóðleysi

IVIg-afurðir geta innihaldið mótefni blóðflokka sem geta verkað sem rauðkornakljúfar og framkallað *in vivo* hjúpun rauðra blóðkorna með immúnóglóbúlíni sem veldur jákvæðri, beinni andglóbúlínverkun (Coombs próf) og í einstaka tilvikum rauðkornarofi. Rauðalosblóðleysi getur þróast eftir IVIg meðferð vegna aukins aðskilnaðar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá IVIg hvað varðar klínísk einkenni rauðkornarofs. (Sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð

Tilkynnt hefur verið um skammvinna fækkun daufkyrninga og/eða tilvik daufkyrningafæðar, stundum verulegrar, eftir meðferð með Ig í bláæð. Þetta kemur venjulega fram innan klukkustunda eða daga eftir gjöf Ig í bláæð og gengur sjálfkrafa til baka innan 7 til 14 daga.

Bráður lungnaskaði við blóðhlutagjöf (Transfusion Related Acute Lung Injury [TRALI])

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðs lungnabjúgs sem ekki tengist hjarta (TRALI) hjá sjúklingum sem fengu Ig í bláæð. TRALI einkennist af verulegum súrefnisskort, mæði, hraðöndun, bláma, hita og lágum blóðþrýstingi. Einkenni TRALI koma yfirleitt fram við eða innan 6 klukkustunda eftir blóðgjöf, oft innan 1 - 2 klst. Því verður að fylgjast með þeim sem fá Ig í bláæð og stöðva skal tafarlaust innrennsli Ig í bláæð ef aukaverkanir á lungu koma fram. TRALI getur verið lífshættulegt ástand og krefst tafalausrar gjörgæslumeðferðar.

Víxlverkun við sermisprófanir

Ýmis mótefni í blóði sjúklings geta hækkað tímabundið eftir gjöf immúnóglóbúlíns og geta valdið misvísandi jákvæðum niðurstöðum í sermisprófunum.

Þegar mótefni gegn mótefnavökum rauðra blóðkorna, s.s. A, B, D, fylgja við gjöf lyfsins geta þau víxlverkað við sum sermispróf fyrir mótefnum rauðra blóðkorna til dæmis bein andglóbúlín próf (DAT, beint Coombs próf).

Smitþættir

Hefðbundnar aðgerðir til að koma í veg fyrir smit í tengslum við notkun lyfja sem unnin eru úr blóði eða plasma manna fela í sér val á blóðgjöfum, skimun á hverri blóðgjöf og plasmasafni með tilliti til sértækra auðkenna sýkinga og beitingu markvissra aðferða í framleiðsluferlinu til að gera veirurnar óvirkar eða útrýma þeim. Þrátt fyrir þetta er aldrei hægt að útiloka alveg hættu á smiti þegar gefin eru lyf sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva manna. Þetta á einnig við um óþekktar veirur, nýjar veirur og önnur smitefni.

Þær varúðarráðstafanir sem beitt er, teljast árangursmiklar gegn hjúpveirum, svo sem HIV-veiru, lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV), og einnig gegn hjúplausu veirunum lifrabólguveiru A og parvoveiru B19.

Sýnt hefur verið fram á með rannsóknum að lyfið smiti ekki lifrabólgu A eða parvoveiru B19 við gjöf og einnig hefur verið sýnt fram á að lyfið styrki varnir líkamans gegn veirum svo um munar.

Það er sterklega mælt til þess að þegar Flebogamma DIF er ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og lotunúmer lyfsins svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 7,35 mg af natríum í hverjum 100 ml sem jafngildir 0,37% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis

Öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis benti til þess að aukaverkanir sem mögulega tengjast gjöf lyfsins komi oftast fram eftir innrennsli með Flebogamma DIF 100 mg/ml en eftir innrennsli með Flebogamma DIF 50 mg/ml (sjá kafla 5.1).

Börn

Mælt er með eftirliti með lífsmörkum sjúklings þegar Flebogamma DIF er gefið börnum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi veikluð bóluefni

Þegar immúnóglóbúlín eru gefin getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna, t.d. mislinga, rauðra hunda, hettusóttar og hlaupabólu í minnst 6 vikur og í allt að 3 mánuði eftir meðferð. Eftir notkun þessa lyfs á að bíða í 3 mánuði áður en bóluset er með lifandi, veikluðum bóluefnum. Hvað mislinga varðar getur virkni verið skert í allt að 1 ár. Því skal athuga ónæmi sjúklinga áður en bóluset er við mislingum.

Mikilvirk þvagræsilyf

Forðast skal samhliðanotkun mikilvirkra þvagræsilyfja.

Börn

Búist er við því að sömu milliverkanir og minnst var á hjá fullorðnum séu til staðar hjá börnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi við notkun þessa lyfs handa þunguðum konum hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknnum og því skal gæta fyllstu varúðar sé það gefið barnshafandi konum. Komið hefur í ljós að IVIg lyf dreifast um fylgjuna í auknum mæli á þriðja hluta meðgöngu.

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlínnum virðist þó benda til þess að lyfið hafi engin skaðleg áhrif á meðgöngu, á fóstur eða á nýfætt barn.

Brjóstagjöf

Öryggi lyfsins til notkunar hjá konum með barn á brjósti hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknnum og því skal aðeins gefa það með varúð hjá konum með barn á brjósti. Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er búist við neinum neikvæðum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlínnum bendir til að ekki sé að vænta skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hæfni til aksturs eða stjórnunar véla kann að skerðast vegna aukaverkana, s.s. sundli, tengdum Flebogamma DIF. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum í meðferð skulu bíða eftir að þær líði hjá áður en sest er undir stýri eða vélum stjórnað.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismati

Aukaverkanir sem orsakast af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum (með minnkandi tíðni) eru (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldaþrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsmiklir verkir í mjóbaki
- afturkræf rauðalosviðbrögð, einkum hjá sjúklingum í blóðflokkum A, B og AB og (mjög sjaldgæft) rauðalosblóðleysi, sem kallar á blóðgjöf

- (mjög sjaldgæft) skyndileg lækkun blóðþrýstings og í einstaka tilfellum bráðafnæmislost, jafnvel þótt sjúklingur hafi ekki sýnt nein ofnæmisviðbrögð við fyrri gjöf
- (mjög sjaldgæft) skammvinn viðbrögð í húð (þ.m.t. helluroði í húð – tíðni ekki þekkt)
- (kemur örsjaldan fyrir) blóðsegarekstilfelli, s.s. hjartadrep, heilaslag, lungnablóðrek eða segamyndum í djúpbláæðum.
- tilvik afturkræfrar heilahimnubólgu án sýkingar
- tilvik aukins magns kreatínins í sermi og/eða bráð nýrnabilun
- tilvik bráðs lungnaskaða við blóðhlutagjöf (TRALI).

Hvað upplýsingar um öryggi varðar með tilliti til smitþátta, sjá kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Vart hefur orðið aukinnar tíðni aukaverkana við klínískar prófanir, sem líklega tengjast hraðara innrennsli (sjá kafla 4.2).

Taflan hér að neðan er samkvæmt MedDRA líffæra- og tíðniflokkunarkerfinu (SOC og helstu sérheitum).

Tíðni aukaverkana er metin í samræmi við eftirfarandi venjur:

- mjög algengar ($\geq 1/10$)
- algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Heimildir í öryggisgagnagrunni úr klínískum rannsóknum og rannsóknum á öryggi lyfsins eftir markaðssetningu hjá samtals 160 sjúklingum sem fengu Flebogamma DIF 100 mg/ml (með samtals 915 innrennslum)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Heilahimnubólga án sýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Þvagfærasýking	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Inflúensa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Tvær breytur af þremur (hvítum blóðkornum, rauðum blóðkornum, blóðflögum) lágar í blóði (bicytopenia)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hvítfrumnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Eirðarleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Taugarótakvilli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar
	Skjálfti	Algengar	Sjaldgæfar
	Sundl	Algengar	Sjaldgæfar
Augu	Sjónudepilskvilli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Þokusýn	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Tárubólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ljósfælni	Algengar	Sjaldgæfar

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
Eyru og vöndarhús	Svimi	Algengar	Sjaldgæfar
	Eyrnaverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hjarta	Blámi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hraðtaktur	Algengar	Algengar
Æðar	Segamyndun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Vessabjúgur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Háþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hár hlébilsþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hár slagbilsþrýstingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Lágþrýstingur	Algengar	Algengar
	Margúll	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Andlitsroði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Blóðnasir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Verkur í skúta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hóstaheilkenni í efri hluta öndunarvegjar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Nefstífla	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Önghljóð	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðug uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Uppköst	Algengar	Algengar
	Verkur í efri hluta kviðar	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í kvið	Algengar	Sjaldgæfar
	Óþægindi í kvið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Óþægindi í kvið, þaninn kviður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ógleði	Mjög algengar	Algengar
	Vindgangur	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Flekkblæðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Purpuri	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Kláði	Algengar	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar	Sjaldgæfar
	Roðapöt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Roðapöt í lófum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Þrymlabólur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Hárlos	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Liðverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Vöðvaverkir	Algengar	Algengar
	Bakverkur	Algengar	Algengar
	Verkur í hálsi	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í útlím	Algengar	Sjaldgæfar
	Óþægindi í stoðkerfi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Óþægindi í útlímum	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvakrampar	Algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vöðvastífleiki	Algengar	Sjaldgæfar
	Inflúensulík veikindi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Sóthiti	Mjög algengar	Algengar
	Brjóstverkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Óþægindi fyrir brjósti	Algengar	Sjaldgæfar
	Útlímabjúgur	Algengar	Sjaldgæfar
	Kuldahrollur	Algengar	Algengar
	Stirðleiki	Mjög algengar	Algengar

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
	Lasleiki	Algengar	Sjaldgæfar
	Kuldatilfinning	Algengar	Sjaldgæfar
	Þreyta	Algengar	Sjaldgæfar
	Versnandi almenn heilsa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Verkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Taugaspenna	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Viðbrögð á innrennslisstað	Algengar	Sjaldgæfar
	Roði á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Verkur á innrennslisstað	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Lækkaður blóðrauði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hækkaður líkamshiti	Algengar	Algengar
	Aukin hjartsláttartíðni	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkaður blóðþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkaður slagbilsþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Minnkuð hjartsláttartíðni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Lækkaður hlébilsþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Lækkaður slagbilsþrýstingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Fjölgun grisjufruma	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mar	Algengar	Sjaldgæfar
	Innrennslitengd viðbrögð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eftir að lyfið fékk markaðsleyfi fyrir báða styrkleikana eru brjóstverkur, andlitsroði, hækun og lækun blóðþrýstings, lasleiki, andþyngsli, ógleði, uppköst, sótthiti, bakverkur, höfuðverkur og kuldahrollur.

Börn

Öryggisniðurstöður hjá 4 börnum (sem voru ≤ 17 ára) í PID rannsókninni og niðurstöður fyrir 13 börn (á aldrinum 3 til 16 ára) í ITP-rannsókninni voru metnar. Fram kom að hlutfall höfuðverkjar, kuldahrolls, sótthita, ógleði, uppkasta, lágs blóðþrýstings, hraðs hjartsláttar og bakverkja var hærri en hjá fullorðnum. Blámi var tilkynntur hjá einu barni en ekki hjá fullorðnum. Mat á lífsmörkum í klínískum rannsóknum hjá börnum benti ekki til neins mynsturs klínískt mikilvægra breytinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun getur valdið of miklum vökva og ofseigju, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópi, þar á meðal hjá ungbörnum, eldra fólki og sjúklingum með hjarta- eða nýrnabilun (sjá kafla 4.4).

Börn

Upplýsingar varðandi ofskömmtnun með Flebogamma DIF hafa ekki verið staðfestar hjá börnum. Hins vegar getur ofskömmtnun leitt til vökvauppsöfnunar og ofseigju líkt og hjá fullorðnum og eins og á við önnur immúnóglóbúlín til gjafar í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín): Ónæmisglóbúlín venjulegt manna, gefin í æð; ATC-flokkur: J06BA02.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur aðallega immúnóglóbúlín G (IgG) sem er breiðvirk mótEfni gegn sýkingum.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur þau IgG mótEfni sem venjulega finnast hjá mönnum. Það er yfirleitt framleitt úr plasmasafni frá a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Hlutfallsleg dreifing í undirflokk immúnóglóbúlíns G er svipuð og í plasma manna.

Viðeigandi skammtar af lyfinu geta leiðrétt óeðlilega lág gildi immúnóglóbúlíns G.

Ekki hafa verið rannsakaðir til hlítar notkunarmöguleikar lyfsins á annan hátt en sem uppbótarmeðferð, þó svo það taki til ónæmisáhrifa.

Þrjár klínískar rannsóknir voru framkvæmdar með Flebogamma DIF, ein á uppbótarmeðferð fyrir sjúklinga með frumkominn ónæmisbrest (bæði hjá fullorðnum og börnum eldri en 6 ára) og tvær á ónæmisstýringu, hjá sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæðarpurpura (ein hjá fullorðnum sjúklingum og önnur hjá bæði fullorðnum og börnum á aldrinum 3 til 16 ára).

Í öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis sem tók til 66 sjúklinga, var sýnt fram á að hærri hlutfall (18,46%, n=24/130) innrennslis með Flebogamma DIF 100 mg/ml tengdist aukaverkunum sem mögulega tengjast lyfjagjöfinni en innrennslis með Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Þó fékk einn einstaklingur, sem fékk meðferð með Flebogamma DIF 100 mg/ml, vægan höfuðverk við öll innrennslis og annar sjúklingur til viðbótar fékk sótthita í tveimur tilvikum við 2 innrennslis. Það er vert að hafa í huga að þessir 2 einstaklingar stuðluðu að aukinni tíðni innrennsla sem ollu viðbrögðum í þessum hópi. Engir aðrir einstaklingar voru með meira en eitt innrennslis með aukaverkunum í báðum hópum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir lyfjagjöf í bláæð er fullkomið aðgengi immúnóglóbúlína úr mönnum í blóðrás sjúklings.

Dreifing

Það dreifist nokkuð hratt frá plasma og til annarra líkamsvessa og eftir um það bil 3-5 daga hefur jafnvægi komist á innan og utan æðaveggjanna.

Brotthvarf

Helmingunartími Flebogamma DIF 100 mg/ml er um það bil 34-37 dagar. Hann getur þó verið mismunandi milli sjúklinga og þá sérstaklega þeirra sem eru með frumkominn ónæmisbrest.

IgG og IgG-fléttur brotna niður í átfrumnakerfinu.

Börn

Ekki er búist við að neinn munur sé á lyfjahvörfum hjá börnum.

Forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu (sjá tilvísanir)

Engar klínískrar rannsóknir hafa verið gerðar hjá næmum sjúklingum varðandi *forvörn gegn mislingum fyrir/eftir útsetningu*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml nær sértæku viðmiðunargildi um lágmarksvirkni mislingamótefna sem er 0,36 x CBER staðall (Center for Biologics Evaluation and Research [CBER] Standard). Skömmtunin

er byggð á lyfjahvarfafræðilegum útreikningum sem taka líkamsþyngd, blóðrúmmál og helmingunartíma ímúnóglóbúlína með í reikninginn. Þessir útreikningar segja fyrir um:

- Títur í sermi eftir 13,5 daga = 270 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg). Þetta gefur öryggismörk sem eru meira en tvöfalt verndandi magn sem WHO miðar við sem er 120 ma.e./ml.
- Títur í sermi eftir 22 daga ($t_{1/2}$) = 180 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg)
- Títur í sermi eftir 22 daga ($t_{1/2}$) = 238,5 ma.e./ml (skammtur: 0,53 g/kg – forvörn fyrir útsetningu).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir á einum skammti voru framkvæmdar hjá rottum og músum. Voru þeim gefnir allt að 2.500 mg/kg skammtar af Flebogamma DIF en því virtust ekki fylgja neinir öndunarfæra-, æðakerfis- eða taugakerfiskvillar og rennir það frekari stoðum undir öryggi Flebogamma DIF.

Endurteknar eiturefnaprófanir og fósturprófanir eru óframkvæmanlegar vegna þess að slíkt skapar of mikil inngrip í mótefni þeirra. Áhrif lyfsins á ónæmiskerfi ungbarna hefur ekki verið kannað.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

D-sorbitól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, eða önnur Ig lyf til gjafar í bláæð, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml, 100 ml eða 200 ml lausn í hettuglasi (gler af gerð II) með tappa (úr klóró-bútýlgúmmíi).

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið skal hafa náð stofu- eða líkamshita fyrir notkun (ekki hærra en 30°C).

Lausnin skal vera tær eða aðeins ópallýsandi og litlaus eða dauful. Ekki skal nota lausnir sem eru skýjaðar eða eru með botnfalli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/404/006-008

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR (0,5 g)****1. HEITI LYFS**

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 50 mg venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, þar af lágmark 97% óbreytt immúnóglóbúlín G (IgG).

0,5 g / 10 ml

3. HJÁLPAREFNI

D-sorbitól, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/404/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (2,5 g, 5 g, 10 g og 20 g)

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 50 mg venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, þar af lágmark 97% óbreytt immúnóglóbúlín G (IgG).

Hámarksinnihald af IgA er 50 míkrogrömm/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. HJÁLPAREFNI

D-sorbitól, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN HETTUGLASS (5 g, 10 g og 20 g)

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 50 mg venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, þar af lágmark 97% óbreytt immúnóglóbúlín G (IgG).

3. HJÁLPAREFNI

D-sorbitól, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Togið hér til að hengja upp.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

ÁLETRUN HETTUGLASS (0,5 g og 2,5 g)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennsliislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNAÐ

Togið hér til að hengja upp

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (5 g, 10 g og 20 g)

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 100 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 100 mg venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, þar af lágmark 97% óbreytt immúnóglóbúlín G (IgG).

Hámarks IgA-innihald er 100 míkrogrömm/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. HJÁLPAREFNI

D-sorbitól, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN HETTUGLASS (5 g)****1. HEITI LYFS**

Flebogamma DIF 100 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

5 g / 50 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Togið hér til að hengja upp
Til notkunar í bláæð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN HETTUGLASS (10 g og 20 g)

1. HEITI LYFS

Flebogamma DIF 100 mg/ml innrennslislyf, lausn
Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 100 mg venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, þar af lágmark 97% óbreytt immúnóglóbúlín G (IgG).

3. HJÁLPAREFNI

D-sorbitól, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Togið hér til að hengja upp
Til notkunar í bláæð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Flebogamma DIF 50 mg/ml innrennsliðslyf, lausn Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Flebogamma DIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Flebogamma DIF
3. Hvernig nota á Flebogamma DIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Flebogamma DIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Flebogamma DIF og við hverju það er notað

Upplýsingar um Flebogamma DIF

Flebogamma DIF inniheldur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, mikið hreinsað prótein sem unnið er úr blóðvökva úr mönnum (hluti af blóði frá gjafa). Það er í flokki þeirra lyfja sem kallaður er immúnóglóbúlín og er gefið í bláæð. Er þetta notað til að meðhöndla tilfelli þar sem varnarkerfi líkamans gegn sjúkdómum virkar ekki sem skyldi.

Við hverju Flebogamma DIF er notað

Meðferð fullorðinna, barna og unglunga (2-18 ára) sem hafa ekki nægileg mótefni (Flebogamma DIF er notað sem uppþótarmeðferð). Þeim er skipt í tvo flokka:

- Sjúklingar með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni, meðfæddan skort á mótefnum (flokkur 1).
- Sjúklingar með afleiddan ónæmisbrest sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferð hefur ekki borið árangur og sem eru annaðhvort með **staðfestan sértækan mótefnabrest (PSAF)*** eða IgG gildi <4 g/l í sermi (flokkur 2).

*PSAF = ekki tókst að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatíttra gegn pneumókokka fjölsýkru- og fjölpeptíð-mótefnabóluefnum.

Meðferð næmra fullorðinna, barna og unglunga (2 – 18 ára) þegar ekki er ábending fyrir virkri bólusetningu gegn mislingum eða hún er ekki ráðlögð.

Meðferð fullorðinna, barna og unglunga (2 - 18 ára) með tiltekna sjálfónæmissjúkdóma (ónæmisstýring). Þeim er skipt í fimm hópa:

- Frumkomin ónæmisblóðflagnafæði (ITP), sjúkdómur þar sem dregur verulega úr fjölda blóðflagna í blóðrásinni. Blóðflögur eru mikilvægur hluti af storknunarferlinu og fækkun á þeim getur leitt til óæskilegra blæðinga og marbletta. Lyfið er einnig notað hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á blæðingu fyrir skurðaðgerð til að leiðrétta fjölda blóðflagna.

- Guillain Barré heilkenni, þar sem ónæmiskerfið skaðar taugarnar og kemur í veg fyrir að þær starfi á réttan hátt.
- Kawasaki sjúkdómur (í þessu tilviki samhliða meðferð með asetýlsalicýlsýru), sjúkdómur hjá börnum þar sem æðar (slagæðar) líkamans stækka.
- Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP), sem er mjög sjaldgæfur stigversnandi sjúkdómur sem veldur máttleysi í útlimum, dofa, verkjum og þreytu.
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN), sem er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem veldur hæggingri, ósamhverfri veikingu útlima án skyntaps.

2. Áður en byrjað er að nota Flebogamma DIF

Ekki má nota Flebogamma DIF

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þig skortir immúnóglóbúlín af gerð IgA í blóði eða hefur myndað mótefni gegn IgA.
- Ef þú hefur frúktósaóþol, sem er sjaldgæfur arfgengur kvilli þar sem ensím til að brjóta niður frúktósa er ekki framleitt. Hjá ung börnum og ungum börnum (á aldrinum 0-2 ára) getur arfgengt frúktósaóþol verið enn ógreint og getur verið banvænt og því mega þau ekki fá þetta lyf (sjá sérstök varnaðarorð um hjálparefni aftast í þessum kafla).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Flebogamma DIF er notað.

Ákveðnar aukaverkanir gætu gert vart við sig:

- í tilvikum þar sem of mikill hraði er á inngjöf.
- ef þú ert að fá Flebogamma DIF í fyrsta skipti eða þú hefur áður fengið aðra tegund lyfs sem inniheldur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg), eða langur tími hefur liðið frá síðasta innrennsli (t.d. nokkrar vikur). Fylgst verður náið með þér þar til klukkustund hefur liðið frá innrennsli til að fylgjast með mögulegum aukaverkunum.

Ofnæmisviðbrögð eru sjaldgæf. Þó geta þau átt sér stað, sérstaklega ef skortur er á immúnóglóbúlíni af gerð IgA í blóðinu eða þú hefur þróað mótefni gegn IgA.

Sjúklingar með áhættuþætti

Upplýstu læknum þinn hafir þú einhverja aðra kvilla og/eða sjúkdóma, þar sem eftirlits er krafist hjá sjúklingum með áhættuþætti vegna segamyndunar (myndunar blóðtappa í blóðinu). Sér í lagi hafir þú:

- sykursýki
- of háan blóðþrýsting
- þekkta æðasjúkdóma eða segamyndun
- ef þú ert of þung(ur)
- blóðmagnslækkun
- sjúkdóm sem eykur blóðseigju
- eldri en 65 ára

Sjúklingar með nýrnvandamál

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm og ert að fá Flebogamma DIF í fyrsta skipti geta komið fram vandamál í nýrunum.

Læknirinn mun meta áhættuþætti og gera ráðstafanir eins og að minnka innrennslisþræði eða hætta meðferðinni.

Áhrif á blóðrannsóknir

Lyfjagjöf með Flebogamma DIF getur haft áhrif á niðurstöður tiltekinna blóðrannsókna (sermisprófa) í ákveðinn tíma. Ef blóðrannsókn fer fram eftir lyfjagjöf með Flebogamma DIF, vinsamlegast upplýstu þá sérfræðinginn eða lækinn um að þér hafi verið gefið lyfið.

Sérstök varnaðarorð

Þegar lyf eru gerð úr mannsblóði eða blóðvökva eru ákveðnir öryggisþættir virkjaðir til að koma í veg fyrir smit til sjúklinga. Þetta felur í sér að:

- vandað er valið á blóð- og blóðvökvagjöfum til að fullvíst sé að hættan á smiti sé útilokuð,
- mikið er lagt í prófanir á öllum gjöfum og blóðvökva til að leita að merkjum um veirur eða sýkingu,
- aðferðir eru teknar inn í vinnslu blóðsins sem geta gert veirur óvígir eða fjarlægð þær með öllu.

Þrátt fyrir þessa þætti er ómögulegt að útiloka smit með öllu þegar lyf eru úr mannsblóði eða blóðvökva eru gefin. Þetta á við um allar óþekktar veirur eða aðrar tegundir sýkinga.

Þær aðferðir sem eru notaðar eru álitnar áhrifaríkar gegn hjúpveirum eins og HIV, lifrabólguveiru B og lifrabólguveiru C og einnig gegn hjúplausri lifrabólguveiru A og parvoveiru B19.

Ekki hefur verið hægt að tengja immúnóglóbúlín við lifrabólgu A eða parvoveiru B19, líklega vegna þess að mótefnin sem vinna á þessum veirum eru innihaldsefni lyfsins og eru vörn gegn þeim.

Sterklega er mælt til þess að sé Flebogamma DIF ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og númer lyfsins (tilgreind á umbúðunum og öskjunni á eftir Lot) rækilega svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Börn og unglingar

Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (líkamshita, blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og öndunartíðni) á meðan Flebogamma DIF er gefið með innrennsli.

Notkun annarra lyfja samhliða Flebogamma DIF

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Áhrif á bóluefni: Flebogamma DIF getur dregið úr verkun ákveðinna gerða bóluefna (lifandi veiklaðra veirubóluefna). Þegar um er að ræða bóluefni gegn rauðum hundum, hettusótt og hlaupabólu þurfa að líða allt að því 3 mánuðir frá því að lyfið hefur verið notað áður en þessi bóluefni eru notuð. Þegar um mislinga er að ræða er þessi tími allt að því 1 ár.
- Forðast skal samhliðanotkun lyfja sem auka útskilnað vatns úr líkamanum (mikilvirkra þvagræsilyfja) meðan á meðferð með Flebogamma DIF stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sjúklingar gætu fundið fyrir aukaverkunum (t.d. sundli eða ógleði) meðan á meðferð stendur, sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Flebogamma DIF inniheldur sorbitól

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki fá lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Flebogamma DIF inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 7,35 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 100 ml. Þetta jafngildir 0,37% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Flebogamma DIF

Flebogamma DIF er gefið með inndælingu í bláæð. Lyfið máttu gefa sjálf/ur hafirðu verið þjálfuð/aður til þess af starfsfólki spítalans eða heilbrigðisstarfsmanni. Innrennsli verður að vera nákvæmlega eins og þér var sýnt til að koma í veg fyrir að sýklar komist að. Aldrei má vera einsamall við lyfjagjöf; heilbrigðisstarfsmaður sem hefur reynslu af undirbúningi lyfja, ísetningu æðaleggja, lyfjagjöf og eftirliti með aukaverkunum verður alltaf að vera viðstaddur.

Skammtastærð fer eftir sjúkdómnum og líkamsþyngd þinni og er ákvörðuð af læknum (sjá kaflann „Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki“ í lok fylgiseðilsins).

Í upphafi færðu innrennslisgjöfina hægt (0,01 - 0,02 ml/kg/mín.). Ef þú þolir vel hraðann má auka hann smám saman (upp í 0,1 ml/kg/mín.).

Notkun handa börnum eldri en 2 ára

Skammtur fyrir börn er ekki talinn frábrugðinn skammti fyrir fullorðna þar sem hann fer eftir sjúkdómi og þyngd barna.

Ef notaður er stærri skammtur af Flebogamma DIF en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira Flebogamma DIF en þú hefur átt að gera gæti líkaminn þinn safnað of miklum vökva. Þetta gæti gerst ef þú ert sjúklingur í áhættuhópi, t.d. aldraður sjúklingur eða sjúklingur með hjarta- eða nýrnvandamál. Hafa skal samband við lækni strax ef gefinn hefur verið stærri skammtur en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Flebogamma DIF

Upplýstu lækinn þinn strax og farðu í einu og öllu eftir leiðbeiningum hans/hennar. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög sjaldan eða í einstaka tilfellum hefur orðið vart við eftirtaldar aukaverkanir íimmúnóglóbúlínlyfja. **Leitið tafarlaust læknishjálpar ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana á meðan inngjöf stendur eða eftir inngjöf:**

- Skyndilegt fall blóðþrýstings og, í einstökum tilfellum, bráðaofnæmislost (en vísbendingar um það eru m.a. útbrot, lágur blóðþrýstingur, hjartsláttarónot, hvæsandi öndun, hósti, hnerri og öndunarerfiðleikar), jafnvel þótt þú hafir ekki sýnt nein ofnæmisviðbrögð í fyrri lyfjagjöfum.
- Tilfelli skammvinnrar heilahimnubólgu sem ekki er smitandi (en vísbendingar um hana eru höfuðverkur, ljósfælni þ.e. að þola illa ljós, og hnakkastífnir).
- Tilfelli skammvinnrar fækkunar rauðra blóðkorna (afturkræft rauðalosblóðleysi).
- Skammtímaáhrif sem tengjast húð (aukaverkanir á húð).
- Aukning á kreatíníni í sermi (rannsókn sem mælir nýrnastarfsemi) og/eða bráð nýrnabilun (en vísbendingar um hana eru verkur í mjóbaki, þreyta og minnkuð þvaglát).
- Blóðsegarekstilfelli, s.s. hjartadrep (eins og það þrengi að brjóstakassanum og hjartsláttur sé hraður), heilaslag (vöðvamáttleysi í andliti, handlegg eða fótlegg, talerfiðleikar eða erfiðleikar við að skilja tal annarra), lungnablóðrek (mæði, brjóstverkur og þreyta), eða segamyndun í djúpum bláæðum (verkur og þroti í útlim).
- Tilfelli bráðs lungnaskaða við blóðhlutagjöf (TRALI) sem veldur súrefnisskort, mæði (öndunarerfiðleikar), hraðri öndun, bláma (skortur á súrefni í blóðinu), hita og lágum blóðþrýstingi.

Aðrar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 10 innrennslum):

- höfuðverkur
- hiti (aukinn líkamshiti)
- hraðtaktur (hröðun á starfsemi hjartans)
- lágþrýstingur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 100 innrennslum):

- berkjubólga
- nefkoksbólga
- sundl (ferðaveiki)
- háþrýstingur
- aukinn blóðþrýstingur
- hvæsandi öndun
- hósti með uppgangi
- kviðverkur (þ.m.t. verkir ofarlega í kviðarholi)
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- ofsakláði
- kláði
- útbrot (útbrot í húð)
- bakverkur
- vöðvaverkir
- liðverkir
- kölduskjálfti eða kuldahrollur
- verkur
- viðbrögð á stungustað

- jákvætt Coombs-próf
- lækkaður blóðþrýstingur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 1.000 innrenslum):

- ofnæmi
- óeðlileg hegðun
- mígreni
- sveiflur í blóðþrýstingi
- andlitsroði (roðnun)
- hósti
- astmi
- mæði (öndunarerfiðleikar)
- blóðnasir
- óþægindi í nefi
- verkur í barkakýli
- snertihúðbólga
- ofsvitnun
- útbrot
- vöðvakrampar (sinadráttur)
- verkur í hálsi
- verkur í útlím
- þvagteppa
- þróttleysi (þreyta)
- brjóstverkur
- viðbrögð á innrennslisstað (roði, lyf fer utan æðar, bólga, verkir)
- viðbrögð á stungustað (m.a. bjúgur á stungustað, verkur, kláði og þroti)
- útlímabjúgur
- hækkaður alanín amínótransferasi (lifrarttransamínasi)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Greint var frá því að hlutfall höfuðverkjar, hita, aukinnar hjartsláttartíðni og lágs blóðþrýstings var hærra hjá börnum en fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Flebogamma DIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

Lausnin skal vera tær eða örlítið ópallýsandi. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Flebogamma DIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum. Einn ml inniheldur 50 mg af efninu og þar af eru a.m.k. 97% IgG.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur: 0,5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 2,5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 200 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 400 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hlutfall IgG undirhópa er um það bil 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ og 2,2% IgG₄. Það inniheldur snefilmagn af IgA (minna en 50 míkrógrömm/ml).

- Önnur innihaldsefni eru sorbitól og vatn fyrir stungulyf (sjá nánari upplýsingar í kafla 2 um innihaldsefni).

Lýsing á útliti Flebogamma DIF og pakkningastærðir

Flebogamma DIF er innrennslislyf, lausn. Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Flebogamma DIF kemur í 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml og 20 g/400 ml lyfjaglösum.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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.

Tηλ: +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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum (sjá nánari upplýsingar í kafla 3):

Skammtar og lyfjagjöf

Skammtastærð og skömmtun fara eftir sjúkdómsgreiningu.

Nauðsynlegt getur verið að meta skammt hvers og eins sérstaklega byggt á klínískri svörun þeirra. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá of léttum eða of þungum sjúklingum. Eftirfarandi skammtar eru ætlaðar sem leiðbeinandi.

Leiðbeinandi skammtanotkun er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Sjúkdómur	Skammtur	Tíðni innrennslisgjafa
Uppbótarmeðferð:		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4 - 0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2 - 0,8 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Síðkominn ónæmisbrestur	0,2 - 0,4 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Forvörn gegn mislingum fyrir/eftr útsetningu fyrir þeim:		
Forvörn eftir útsetningu hjá næmum sjúklingum	0,4 g/kg	Eins fljótt og auðið er og innan 6 daga, mögulega endurtekið einu sinni eftir 2 vikur til að viðhalda gildi mislingamótefna í sermi >240 ma.e./ml
Forvörn eftir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,4 g/kg	Til viðbótar við viðhaldsmeðferð, gefið sem aukaskammtur innan 6 daga eftir útsetningu
Forvörn fyrir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,53 g/kg	Ef sjúklingur fær viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 - 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í að minnsta kosti 0,53 g/kg
Ónæmisstyring:		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8 - 1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á degi 1 og mögulega endurtaka einu sinni innan þriggja daga í 2 - 5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti samhliða asetýlsalicýlsýru

Sjúkdómur	Skammtur	Tíðni innrennslisgjafa
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum á 3 vikna fresti í skiptum skömmtum á 1 - 2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	í skiptum skömmtum í 2 - 5 samfelldum dögum á 2 - 4 vikna fresti á 4 - 8 vikna fresti í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum

Flebogamma DIF skal gefa með innrennsli í bláæð til að byrja með á hraðanum 0,01 - 0,02 ml/kg/mín. fyrstu 30 mínúturnar. Þoli sjúklingur það vel má auka gjöfina smátt og smátt í mest 0,1 ml/kg/mín.

Mikilvægri aukningu var náð í miðgildi blóðflagna í klínískum rannsóknum á sjúklingum með langvinnan blóðflagnafæðarpurpura (64,000/ μ l) þó svo að eðlilegu stigi hafi ekki verið náð.

Börn

Þar sem skammtar hvernar ábendingar miðast við líkamsþyngd og eru aðlagðir að klínískri niðurstöðu áðurnefndra skilyrða, þá eru skammtar fyrir börn ekki taldir frábrugðnir skömmtum fyrir fullorðna.

Ósamrýmanleiki

Ekki skal blanda Flebogamma DIF saman við önnur lyf eða við aðrar lausnir gefnar í bláæð. Gefa skal lyfið í sér slöngu í bláæð.

Sérstakar varúðarráðstafanir

Sorbitól

Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Sterklega er mælt til þess að sé Flebogamma DIF ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og númer lyfsins rækilega svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og aðra meðhöndlun

Lyfið skal hafa náð stofu- eða líkamshita fyrir notkun (ekki hærra en 30°C).

Upplausnin skal vera tær eða aðeins ópallýsandi. Ekki skal nota Flebogamma DIF ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Flebogamma DIF 100 mg/ml innrennslislyf, lausn Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Flebogamma DIF og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Flebogamma DIF
3. Hvernig nota á Flebogamma DIF
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Flebogamma DIF
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Flebogamma DIF og við hverju það er notað

Upplýsingar um Flebogamma DIF

Flebogamma DIF inniheldur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum, mikið hreinsað prótein sem unnið er úr blóðvökva úr mönnum (hluti af blóði frá gjafa). Það er í flokki þeirra lyfja sem kallaður er immúnóglóbúlín og er gefið í bláæð. Er þetta notað til að meðhöndla tilfelli þar sem varnarkerfi líkamans gegn sjúkdómum virkar ekki sem skyldi.

Við hverju Flebogamma DIF er notað

Meðferð fullorðinna, barna og unglunga (2-18 ára) sem hafa ekki nægileg mótefni (Flebogamma DIF er notað sem uppbótarmeðferð). Þeim er skipt í tvo flokka:

- Sjúklingar með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni, meðfæddan skort á mótefnum (flokkur 1)
- Sjúklingar með afleiddan ónæmisbrest sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferð hefur ekki borið árangur og sem eru annaðhvort með **staðfestan sértækan mótefnabrest (PSAF)*** eða IgG gildi <4 g/l í sermi (flokkur 2).

*PSAF = ekki tókst að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatíttra gegn pneumókokka fjölsykru- og fjölpeptíð-mótefnavakabóluefnum.

Meðferð næmra fullorðinna, barna og unglunga (2 – 18 ára) þegar ekki er ábending fyrir virkri bólusetningu gegn mislingum eða hún er ekki ráðlögð.

Meðferð fullorðinna, barna og unglunga (2 - 18 ára) með tiltekna sjálfónæmissjúkdóma (ónæmisstýring). Þeim er skipt í fimm hópa:

- Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð (ITP), sjúkdómur þar sem dregur verulega úr fjölda blóðflagna í blóðrásinni. Blóðflögur eru mikilvægur hluti af storknunarferlinu og fækkun á þeim getur leitt til óæskilegra blæðinga og marbletta. Lyfið er einnig notað hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á blæðingu fyrir skurðaðgerð, til að leiðrétta fjölda blóðflagna.

- Guillain Barré heilkenni, þar sem ónæmiskerfið skaðar taugarnar og kemur í veg fyrir að þær starfi á réttan hátt.
- Kawasaki sjúkdómur (í þessu tilviki samhliða meðferð með asetýlsalicýlsýru), sjúkdómur hjá börnum þar sem æðar (slagæðar) líkamans stækka.
- Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP), sem er mjög sjaldgæfur og stigversnandi sjúkdómur sem veldur máttleysi í útlimum, dofa, verkjum og þreytu.
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN), sem er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem veldur hæggingri, ósamhverfri veikingu útlíma án skyntaps.

2. Áður en byrjað er að nota Flebogamma DIF

Ekki má nota Flebogamma DIF

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þig skortir immúnóglóbúlín af gerð IgA í blóði eða hefur myndað mótefni gegn IgA.
- Ef þú hefur frúktósaóþol, sem er sjaldgæfur arfgengur kvilli þar sem ensím til að brjóta niður frúktósa er ekki framleitt. Hjá ungbörnum og ungum börnum (á aldrinum 0-2 ára) getur arfgengt frúktósaóþol verið enn ógreint og getur verið banvænt og því mega þau ekki fá þetta lyf (sjá sérstök varnaðarorð um hjálparefni aftast í þessum kafla).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Flebogamma DIF er notað.

Ákveðnar aukaverkanir gætu gert vart við sig:

- í tilvikum þar sem of mikill hraði er á inngjöf.
- ef þú ert að fá Flebogamma DIF í fyrsta skipti eða þú hefur áður fengið aðra tegund lyfs sem inniheldur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg), eða langur tími hefur liðið frá síðasta innrennsli (t.d. nokkrar vikur). Fylgst verður náið með þér þar til klukkustund hefur liðið frá innrennsli til að fylgjast með mögulegum aukaverkunum.

Ofnæmisviðbrögð eru sjaldgæf. Þó geta þau átt sér stað, sérstaklega ef skortur er á immúnóglóbúlíni af gerð IgA í blóðinu eða þú hefur þróað mótefni gegn IgA.

Sjúklingar með áhættuþætti

Upplýstu læknum þinn hafir þú einhverja aðra kvilla og/eða sjúkdóma, þar sem eftirlits er krafist hjá sjúklingum með áhættuþætti vegna segamyndunar (myndunar blóðtappa í blóðinu). Sér í lagi hafir þú:

- sykursýki
- of háan blóðþrýsting
- þekkta æðasjúkdóma eða segamyndun
- ef þú ert of þung(ur)
- blóðmagnslækkun
- sjúkdóm sem eykur blóðseigju
- eldri en 65 ára

Sjúklingar með nýrnvandamál

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm og ert að fá Flebogamma DIF í fyrsta skipti geta komið fram vandamál í nýrunum.

Læknirinn mun meta áhættuþætti og gera ráðstafanir eins og að minnka innrennslisþræða eða hætta meðferðinni.

Áhrif á blóðrannsóknir

Lyfjagjöf með Flebogamma DIF getur haft áhrif á niðurstöður tiltekinna blóðrannsókna (sermisprófa) í ákveðinn tíma. Ef blóðrannsókn fer fram eftir lyfjagjöf með Flebogamma DIF, vinsamlegast upplýstu þá sérfræðinginn eða lækinn um að þér hafi verið gefið lyfið.

Sérstök varnaðarorð

Þegar lyf eru gerð úr mannsblóði eða blóðvökva eru ákveðnir öryggisþættir virkjaðir til að koma í veg fyrir smit til sjúklinga. Þetta felur í sér að:

- vandað er valið á blóð- og blóðvökvagjöfum til að fullvíst sé að hættan á smiti sé útilokuð,
- mikið er lagt í prófanir á öllum gjöfum og blóðvökva til að leita að merkjum um veirur eða sýkingu,
- aðferðir eru teknar inn í vinnslu blóðsins sem geta gert veirur óvíggar eða fjarlægð þær með öllu.

Þrátt fyrir þessa þætti er ómögulegt að útiloka smit með öllu þegar lyf eru úr mannsblóði eða blóðvökva eru gefin. Þetta á við um allar óþekktar veirur eða aðrar tegundir sýkinga.

Þær aðferðir sem eru notaðar eru álitnar áhrifaríkar gegn hjúpveirum eins og HIV, lifrabólguveiru B og lifrabólguveiru C og einnig gegn hjúplausri lifrabólguveiru A og parvoveiru B19.

Ekki hefur verið hægt að tengja immúnóglóbúlín við lifrabólgu A eða parvoveiru B19, líklega vegna þess að mótefnin sem vinna á þessum veirum eru innihaldsefni lyfsins og eru vörn gegn þeim.

Sterklega er mælt til þess að sé Flebogamma DIF ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og númer lyfsins (tilgreind á umbúðunum og öskjunni á eftir Lot) rækilega svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Börn og unglingar

Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (líkamshita, blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og öndunartíðni) á meðan Flebogamma DIF er gefið með innrennsli.

Notkun annarra lyfja samhliða Flebogamma DIF

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Áhrif á bóluefni: Flebogamma DIF getur dregið úr verkun ákveðinna gerða bóluefna (lifandi veiklaðra veirubóluefna). Þegar um er að ræða bóluefni gegn rauðum hundum, hettusótt og hlaupabólu þurfa að líða allt að því 3 mánuðir frá því að lyfið hefur verið notað áður en þessi bóluefni eru notuð. Þegar um mislinga er að ræða er þessi tími allt að því 1 ár.
- Forðast skal samhliðanotkun lyfja sem auka útskilnað vatns úr líkamanum (mikilvirkra þvagræsilyfja) meðan á meðferð með Flebogamma DIF stendur.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sjúklingar gætu fundið fyrir aukaverkunum (t.d. sundli eða ógleði) meðan á meðferð stendur, sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Flebogamma DIF inniheldur sorbitól

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki fá lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Flebogamma DIF inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 7,35 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 100 ml. Þetta jafngildir 0,37% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Flebogamma DIF

Flebogamma DIF er gefið með inndælingu í bláæð. Lyfið máttu gefa sjálf/ur hafirðu verið þjálfuð/aður til þess af starfsfólki spítalans eða heilbrigðisstarfsmanni. Innrennsli verður að vera nákvæmlega eins og þér var sýnt til að koma í veg fyrir að sýklar komist að. Aldrei má vera einsamall við lyfjagjöf; heilbrigðisstarfsmaður sem hefur reynslu af undirbúningi lyfja, ísetningu æðaleggja, lyfjagjöf og eftirliti með aukaverkunum verður alltaf að vera viðstaddur.

Skammtastærð fer eftir sjúkdómnum og líkamsþyngd þinni og er ákvörðuð af læknum (sjá kaflann „Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki“ í lok fylgiseðilsins).

Í upphafi færðu innrennslisgjöfina hægt (0,01 ml/kg/mín.). Ef þú þolir vel hraðann má auka hann smám saman (upp í 0,08 ml/kg/mín.).

Notkun handa börnum eldri en 2 ára

Skammtur fyrir börn er ekki talinn frábrugðinn skammti fyrir fullorðna þar sem hann fer eftir sjúkdómi og þyngd barna.

Ef notaður er stærri skammtur af Flebogamma DIF en mælt er fyrir um.

Ef þú notar meira Flebogamma DIF en þú hefur átt að gera gæti líkaminn þinn safnað of miklum vökva. Þetta gæti gerst ef þú ert sjúklingur í áhættuhópi, t.d. aldraður sjúklingur eða sjúklingur með hjarta- eða nýrnvandamál. Hafa skal samband við lækni strax ef gefinn hefur verið stærri skammtur en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að nota Flebogamma DIF

Upplýstu lækinn þinn strax og farðu í einu og öllu eftir leiðbeiningum hans/hennar. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög sjaldan eða í einstaka tilfellum hefur orðið vart við eftirtaldar aukaverkanir íimmúnóglóbúlínlyfja. **Leitið tafarlaust læknishjálpar ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana á meðan inngjöf stendur eða eftir inngjöf:**

- Skyndilegt fall blóðþrýstings og, í einstökum tilfellum, bráðafnæmislost (en vísbendingar um það eru m.a. útbrot, lágur blóðþrýstingur, hjartsláttarónot, hvæsandi öndun, hósti, hnerri og öndunarerfiðleikar), jafnvel þótt þú hafir ekki sýnt nein ofnæmisviðbrögð í fyrri lyfjagjöfum.
- Tilfelli skammvinnrar heilahimnubólgu sem ekki er smitandi (en vísbendingar um hana eru höfuðverkur, ljósfælni þ.e. að þola illa ljós, og hnakkastífnir).
- Tilfelli skammvinnrar fækkunar rauðra blóðkorna (afturkræft rauðalosblóðleysi).
- Skammtímaáhrif sem tengjast húð (aukaverkanir á húð).
- Aukning á kreatíníni í sermi (rannsókn sem mælir nýrnastarfsemi) og/eða bráð nýrnabilun (en vísbendingar um hana eru verkur í mjóbaki, þreyta og minnkuð þvaglát).
- Blóðsegarekstilfelli, s.s. hjartadrep (eins og það þrengi að brjóstakassanum og hjartsláttur sé hraður), heilaslag (vöðvamáttleysi í andliti, handlegg eða fótlegg, talerfiðleikar eða erfiðleikar við að skilja tal annarra), lungnablóðrek (mæði, brjóstverkur og þreyta), eða segamyndun í djúþbláæðum (verkur og þroti í útlim).
- Tilfelli bráðs lungnaskaða við blóðhlutagjöf (TRALI) sem veldur súrefnisskort, mæði (öndunarerfiðleikar), hraðri öndun, bláma (skortur á súrefni í blóðinu), hita og lágum blóðþrýstingi.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir við fleiri en 1 af hverjum 10 innrennslum):

- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 10 innrennslum):

- hraðtaktur (hröðun á starfsemi hjartans)
- lágþrýstingur
- hiti
- kölduskjálfti eða kuldahrollur
- ógleði
- uppköst
- bakverkur
- vöðvaverkir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 100 innrennslum):

- ofnæmi
- inflúensa (flensa)
- sundl (ferðaveiki)
- skjálfti
- ljósfælni (of mikið næmi fyrir ljósi)
- svimi
- háþrýstingur (hækkaður blóðþrýstingur)
- hvæsandi öndun
- kviðverkur (þ.m.t. verkir ofarlega í kviðarholi)
- niðurgangur
- vindgangur
- kláði
- útbrot

- óþægindi í útlimum
- vöðvakrampar (sinadráttur) og vöðvaherpingur
- verkur í hálsi
- verkir í útlím
- óþægindi fyrir brjósti/brjóstverkur
- þreyta
- kuldatilfinning
- lasleiki
- útlímabjúgur
- aukin hjartsláttartíðni
- mar
- þvagfærasýking
- heilahimnubólga án sýkingar
- fækkun rauðra og hvítra blóðkorna
- lysterleysi (minnkuð matarlyst)
- svefnleysi
- taugarótarheilkenni (verkur í hálsi og baki auk annarra einkenna eins og náladofa og máttleysi í handleggjum eða fótleggjum)
- æða- og skreyjtaugaryfirlið (syncope vasovagal) (skammvinnt meðvitundarleysi)
- tárubólga (bólga í tárú augans)
- sjónudepilskvilli (maculopathy) (sjúkdómur í sjónudepli, í sjónhimnu augans)
- þokusýn
- eyrnaverkur
- blámi (bláleit húð)
- hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur
- andlitsroði (að roðna)
- margúll
- segamyndun
- vessabjúgur
- mæði (öndunarerfiðleikar)
- blóðnasir
- nefrennsli aftur í kok (of mikið slím)
- verkur í skúta (ennis- og kinnholum)
- hóstaheilkenni í efri öndunarvegum
- óþægindi í kvið og þaninn kviður
- munnþurrkur
- blóðug uppköst
- þrymlabólur
- hárlos
- ofsvitnun
- flekkblæðing (stór marblettur í húð)
- roðapöt (roði í húð)
- liðverkir
- óþægindi í stoðkerfi
- innrennslistengd viðbrögð og viðbrögð á innrennslistað (þ.m.t. roði á innrennslistað og verkur á innrennslistað)
- taugaspena (taugaveiklun)
- inflúensulík veikindi
- versnandi almenn heilsa
- lækkaður blóðrauði
- fjölgun grisjufrumna
- minnkuð hjartsláttartíðni

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Greint var frá því að hlutfall höfuðverkjara, kuldahrolls, hita, ógleði, uppkasta, lágs blóðþrýstings, aukinnar hjartsláttartíðni og bakverkjara var hærra hjá börnum en fullorðnum. Tilkynnt var um bláma (súrefnisskort í blóði) hjá einu barni en ekki hjá fullorðnum.

Draga má úr aukaverkunum með því að skipta yfir í Flebogamma DIF 50 mg/ml. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú færð auknar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Flebogamma DIF

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

Lausnin skal vera tær eða örlítið ópallýsandi. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Flebogamma DIF inniheldur

- Virka innihaldsefnið er venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum. Einn ml inniheldur 100 mg af efniinu og þar af eru a.m.k. 97% IgG.

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 200 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hlutfall IgG undirhópa er um það bil 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ og 2,5% IgG₄. Það inniheldur snefilmagn af IgA (minna en 100 míkrogrömm/ml).

- Önnur innihaldsefni eru sorbitól og vatn fyrir stungulyf (sjá nánari upplýsingar í kafla 2 um innihaldsefni).

Lýsing á útliti Flebogamma DIF og pakkningastærðir

Flebogamma DIF er innrennslislyf, lausn. Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Flebogamma DIF kemur í 5 g/50 ml, 10 g/100 ml og 20 g/200 ml lyfjaglösum.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum (sjá nánari upplýsingar í kafla 3):

Skammtar og lyfjagjöf

Skammtastærð og skömmtun fara eftir sjúkdómsgreiningu.

Nauðsynlegt getur verið að meta skammt hvers og eins sérstaklega byggt á klínískri svörun þeirra. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá of léttum eða of þungum sjúklingum. Eftirfarandi skammtar eru ætlaðar sem leiðbeinandi.

Leiðbeinandi skammtanotkun er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Sjúkdómur	Skammtur	Tíðni innrennslisgjafa
<u>Uppbótarmeðferð:</u>		
Frumkomin ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4 - 0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2 - 0,8 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
Síðkominn ónæmisbrestur	0,2 - 0,4 g/kg	á 3 - 4 vikna fresti
<u>Forvörn gegn mislingum fyrir/efir útsetningu fyrir þeim:</u>		
Forvörn eftir útsetningu hjá næmum sjúklingum	0,4 g/kg	Eins fljótt og auðið er og innan 6 daga, mögulega endurtekið einu sinni eftir 2 vikur til að viðhalda gildi mislingamótefna í sermi >240 ma.e./ml
Forvörn eftir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,4 g/kg	Til viðbótar við viðhaldsmeðferð, gefið sem aukaskammtur innan 6 daga eftir útsetningu
Forvörn fyrir útsetningu hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni/afleiddan ónæmisbrest	0,53 g/kg	Ef sjúklingur fær viðhaldsskammt sem er minni en 0,53 g/kg á 3 - 4 vikna fresti, skal auka þann skammt einu sinni í að minnsta kosti 0,53 g/kg
<u>Ónæmisstýring:</u>		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8 - 1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á degi 1 og mögulega endurtaka einu sinni innan þriggja daga í 2 - 5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti samhliða asetýlsalicýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum á 3 vikna fresti í skiptum skömmtum á 1 - 2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	í skiptum skömmtum á 2 - 5 samfelldum dögum á 2 - 4 vikna fresti á 4 - 8 vikna fresti í skiptum skömmtum á 2 - 5 dögum

Flebogamma DIF skal gefa með innrennsli í bláæð til að byrja með á hraðanum 0,01 ml/kg/mín. fyrstu þrjátíu mínúturnar. Þóli sjúklingur það vel skal auka hraðann í 0,02 ml/kg/mín. aðrar þrjátíu mínúturnar. Ef sjúklingurinn þolir slíkt, skal auka hraðann í 0,04 ml/kg/mín. þriðju þrjátíu mínúturnar. Ef sjúklingur þolir innrennslið vel, má auka hraðann hægt um 0,02 ml/kg/mín. með þrjátíu mínútna millibili í hámark sem nemur 0,08 ml/kg/mín.

Komið hefur fram, að tíðni aukaverkana við IVIg aukist með hraða innrennslis. Hraði innrennslis ætti að vera lítið í byrjun. Ef engar aukaverkanir koma fyrir, má auka hraða innrennslis rólega upp í mesta hraða. Hjá sjúklingum sem fá aukaverkanir er ráðlegt að draga úr hraða innrennslis í síðari lyfjagjöfum og takmarka við hámarkshraðann 0,04 ml/kg/mín. eða gefa IVIg í 5% styrkleika.

Börn

Þar sem skammtar hvernar ábendingar miðast við líkamsþyngd og eru aðlagðir að klínískri niðurstöðu áður nefndra skilyrða, þá eru skammtar fyrir börn ekki taldir frábrugðnir skömmtum fyrir fullorðna.

Ósamrýmanleiki

Ekki skal blanda Flebogamma DIF saman við önnur lyf eða við aðrar lausnir gefnar í bláæð. Gefa skal lyfið í sér slöngu í bláæð.

Sérstakar varúðarráðstafanir

Sorbitól

Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Sterklega er mælt til þess að sé Flebogamma DIF ávísað til sjúklings sé þess gætt að skrá nafn og númer lyfsins rækilega svo hægt sé að tengja lotu lyfsins viðkomandi sjúklingi.

Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og aðra meðhöndlun

Lyfið skal hafa náð stofu- eða líkamshita fyrir notkun (ekki hærra en 30°C).

Upplausnin skal vera tær eða aðeins ópallýsandi. Ekki skal nota Flebogamma DIF ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.