

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humant normalt immunoglobulin (IVIg)

Én ml inneholder:

Humant normalt immunoglobulin.....50 mg
(renhet på minst 97% IgG)

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder: 0,5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 2,5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder: 5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml inneholder: 10 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 400 ml inneholder: 20 g humant normalt immunoglobulin

Distribusjon av IgG-underklasser (omtrentverdier):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Minimumsnivå av IgG mot meslinger er 4,5 IE/ml.

Maksimalt IgA-innhold er 50 mikrogram/ml.

Produsert fra humant plasma.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én ml inneholder 50 mg D-sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller lett opaliserende, og fargeløs eller lyst gul.

Flebogamma DIF er isotonisk, med en osmolalitet fra 240 til 370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erstatningsterapi for voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immunsvikt-syndromer (PID) med redusert antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)*** eller IgG serumnivå < 4 g/l

*PSAF = uteblitt oppnåelse av minst dobbel økning i IgG-antistofftiter ved pneumokokk polysakkarid- og polypeptidvaksiner

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger for disponerte voksne, barn og ungdom (2-18 år) hvor aktiv immunisering er kontraindisert eller ikke tilrådelig.

Det skal også tas hensyn til offisielle anbefalinger for bruk av intravenøst humant immunoglobulin til pre-/posteksponeringsprofylakse og aktiv immunisering mot meslinger.

Immunmodulering hos voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immuntrombocytopeni (ITP), hos pasienter med høy risiko for blødning eller forut for kirurgi for å regulere blodplatetallet
- Guillain Barré syndrom
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre, se 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikulonevropati (CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IVIg-terapi bør startes og overvåkes av lege som har erfaring fra behandling av forstyrrelser i immunsystemet.

Dosering

Dosen og doseregime avhenger av indikasjonen.

Det vil kunne være nødvendig å tilpasse dosen til hver enkelt pasient avhengig av den kliniske responsen. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter.

Følgende doseringsregime gis som en veiledning.

Erstatningsterapi ved primære immunsviktsyndromer

Doseregimet bør nå et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor normalt referanseområde for populasjonens alder. Tre til seks måneder er nødvendig etter igangsatt behandling for at likevekt (steady state IgG-nivå) skal oppstå. Anbefalt startdose er 0,4 - 0,8 g/kg gitt én gang etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver 3. – 4. uke.

Den nødvendige dosen for å nå et bunnivå for IgG på 6 g/l ligger omkring 0,2 - 0,8 g/kg/måned. Doseringsintervallet etter at stabil tilstand er oppnådd kan variere fra 3 - 4 uker.

Bunnivåer for IgG skal måles og vurderes i sammen med infeksjonshyppighet. For å redusere bakterieinfeksjonsratene, kan det være nødvendig å øke dosen og sette høyere bunnivåverdier som mål.

Erstatningsterapi ved sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)

Anbefalt dose er 0,2 - 0,4 g/kg hver 3. – 4. uke.

Bunnivåer for IgG skal måles og vurderes sammen med infeksjonshyppighet. Dosen skal justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. En økning kan være nødvendig hos pasienter med vedvarende infeksjon, og en dosereduksjon kan vurderes når pasienten forblir infeksjonsfri.

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger

Posteksponeringsprofylakse

Er en disponert pasient eksponert for meslinger, bør en dose på 0,4 g/kg gis så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. Dette vil gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 2 uker. Serumnivå skal sjekkes etter 2 uker og dokumenteres. En ny dose på 0,4 g/kg kan gjentas én gang etter 2 uker, og kan være nødvendig for å opprettholde et serumnivå > 240 mIE/ml.

Dersom en PID/SID-pasient har blitt eksponert for meslinger og får IVIg-infusjoner regelmessig, bør det vurderes å gi en ekstra dose IVIg så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. En dose på 0,4 g/kg bør gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 2 uker.

Preekksponeringsprofylakse

Dersom en PID/SID-pasient har risiko for fremtidig eksponering for meslinger og får en vedlikeholdsdose med IVIg som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til 0,53 g/kg. Dette bør gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 22 dager etter infusjon.

Immunmodulering ved:

Primær immuntrombocytopeni

Det er to alternative behandlingsplaner:

- 0,8 - 1 g/kg gitt på dag 1; denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager.
- 0,4 g/kg gitt daglig i 2 – 5 dager. Behandlingen kan gjentas dersom det oppstår tilbakefall.

Guillain Barré syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dager (mulig gjentatt dosering ved tilbakefall).

Kawasaki sykdom

2,0 g/kg skal administreres i en enkelt dose. Pasienter skal behandles med acetylsalisylsyre samtidig.

Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyneuropati (CIDP)

Startdose: 2 g/kg fordelt på 2 - 5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg fordelt på 1 - 2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten skal evalueres etter hver syklus. Dersom ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv skal legen overveie langtidsbehandling basert på pasientrespons og vedlikeholdsrespons. Det er mulig at dosering og intervaller må tilpasses ut fra individuelt sykdomsforløp.

Multifokal motorisk nevropati (MMN)

Startdose: 2 g/kg fordelt på 2 - 5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke.

Behandlingseffekten skal evalueres etter hver syklus. Dersom ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, skal legen overveie langtidsbehandling basert på pasientrespons og vedvarende respons. Det er mulig at dosering og intervaller må tilpasses ut fra individuelt sykdomsforløp.

De anbefalte dosene er oppsummert i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Infusjonshyppighet
<u>Erstatningsterapi:</u>		
Primære immunsvikt-syndromer	Startdose: 0,4 - 0,8 g/kg Vedlikeholds- dose: 0,2 - 0,8 g/kg	hver 3. – 4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3. – 4. uke
<u>Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger:</u>		
Posteksponeringsprofylakse hos disponerte pasienter	0,4 g/kg	Infusjon gis så raskt som mulig og innen 6 dager. Kan om nødvendig gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Preekksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,53 g/kg	Dersom en pasient får en vedlikeholdsdose som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulering:</u>		
Primær immuntrombocyttopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt en gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasaki sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 3. uke fordelt på doser over 1 - 2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 2. - 4. uke hver 4. - 8. uke fordelt på doser over 2 - 5 dager

Pediatrisk populasjon

Flebogamma DIF 50 mg/ml er kontraindisert hos barn i alderen 0 til 2 år (se pkt. 4.3).

Doseringen for barn og ungdom (2-18 år) er ikke forskjellig fra for voksne, da doseringen for hver indikasjon blir gitt basert på kroppsvekt og må justeres etter klinisk resultat av ovenforstående betingelser.

Nedsatt leverfunksjon

Det er foreliggende ingen holdepunkter som krever dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hvis ikke det er klinisk begrunnet, se pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hvis ikke det er klinisk begrunnet, se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Flebogamma DIF 50 mg/ml bør gis som intravenøs infusjon med en utgangshastighet på 0,01 - 0,02 ml/kg/min de første 30 minuttene. Se pkt. 4.4. Ved bivirkninger må enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Dersom utgangshastigheten er godt tolerert, kan administrasjonshastigheten gradvis økes til et maksimum på 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humane immunoglobuliner) eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 6.1).

Arvelig fruktoseintoleranse (se punkt 4.4).

Hos spedbarn og småbarn (0–2 år), kan det være at arvelig fruktoseintoleranse (HFI) ennå ikke er diagnostisert. Da dette kan være livstruende skal disse pasientene ikke motta dette legemidlet.

Pasienter med selektiv IgA-svikt som utvikler antistoffer mot IgA, da administrasjon av et legemiddel som inneholder IgA kan føre til anafylaksi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sorbitol

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Forsiktighetsregler

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å sikre at pasienter:

- ikke er følsomme for humant normalt immunoglobulin ved først å administrere legemidlet langsomt (med en utgangshastighet på 0,01 - 0,02 ml/kg/min)
- overvåkes nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt pasienter som er ukjente med humant normalt immunoglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt IVIg-legemiddel, eller når det har gått en lang periode siden forrige infusjon, må overvåkes under første infusjon og i den første halve timen etter første infusjon, under kontroll av helsepersonell, slik at potensielt uønskede tegn fanges opp og for å sikre at akuttbehandling kan administreres umiddelbart dersom problemer oppstår. Alle andre pasienter må observeres i minst 20 minutter etter administrasjon.

Hos alle pasienter krever administrasjon av IVIg:

- tilstrekkelig hydrering før oppstart av IVIg-infusjon
- overvåking av urinmengden
- overvåking av nivåene av serumkreatinin
- unngåelse av samtidig bruk av loop-diuretika (se 4.5)

Ved bivirkninger må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Hvilken behandling som er nødvendig, avhenger av type bivirkning og hvor alvorlig den er.

Infusjonsrelatert reaksjon

Visse bivirkninger som f.eks. hodepine, rødming, frysninger, myalgi, hvesing, takykardi, smerter i nedre del av ryggen, kvalme og hypotensjon kan være knyttet til infusjonshastigheten. anbefalt infusjonshastighet gitt under pkt. 4.2 må følges nøye. Pasienter må overvåkes og observeres nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Bivirkninger kan forekomme oftere

- hos pasienter som mottar humant normalt immunoglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, hvis det byttes til et annet humant normalt immunoglobulin eller når det har gått en lengre periode siden forrige infusjon
- hos pasienter med en aktiv infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan utvikles hos pasienter

- med ikke detekterbar IgA som har anti-IgA antistoffer
- som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunoglobulin

Ved sjokk bør standard medisinsk behandling for sjokkbehandling iverksettes.

Tromboembolisme

Det finnes kliniske bevis for en sammenheng mellom IVIg administrering og tromboemboliske hendelser som myokardinfarkt, skade på blodårer i hjernen (inkludert hjerneslag), pulmonær emboli og dyp venetrombose, som man antar er knyttet til den økte blodviskositeten gjennom den høye tilstrømningen av immunoglobulin i risiko-utsatte pasienter. Det må utvises forsiktighet ved foreskriving og infusjon av IVIg hos overvektige personer og hos pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer knyttet til trombotiske hendelser (som for eksempel høy alder, høyt blodtrykk, diabetes mellitus og en sykdomshistorikk som omfatter blodkarsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med tilegnede eller arvelige trombofile forstyrrelser, pasienter med lengre perioder med immobilisering, alvorlig hypovolemiske pasienter, og pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko tromboemboliske bivirkninger, bør IVIg-legemidlene administreres med så liten infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert hos pasienter som mottar IVIg terapi. I de fleste tilfeller har risikofaktorene blitt identifisert, slik som allerede eksisterende redusert nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller en alder over 65 år.

Nyreparametre skal undersøkes før infusjon av IVIg, spesielt hos pasienter som anses å ha en mulig økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og igjen ved passende intervaller. Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt, bør IVIg-legemidler administreres ved laveste infusjonshastighet og minste mulige dosering. Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg vurderes.

Samtidig som rapporter om redusert nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt knyttet til bruken av mange av de autoriserte IVIg-legemidlene, som inneholder forskjellige hjelpestoffer, slik som sukrose, glukose og maltose, har de som inneholder sukrose som stabilisator utgjort en ikke-proporsjonal del av det totale antallet. Hos pasienter i risikozonen bør bruken av IVIg-legemidler som ikke inneholder disse hjelpestoffene vurderes. Flebogamma DIF inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

AMS har blitt rapportert å ha oppstått i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet begynner vanligvis innen flere timer til 2 dager etterfølgende IVIg-behandling. Cerebrospinalvæske (CSF)-prøver er ofte positive for pleocytose inntil flere tusen celler per mm³, hovedsakelig fra granulocytserien og økte proteinnivåer inntil flere hundre mg/dl.

AMS kan oppstå hyppigere i forbindelse med høydose (2 g/kg) IVIg-behandling.

Pasienter med slike tegn og symptomer bør få en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-undersøkelser, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har ledet til remisjon i AMS innen flere dager uten tilbakefall.

Hemolytisk anemi

IVIg- legemidler kan inneholde blodgruppe antistoffer som kan opptre som hemolyser og indusere *in vivo*-drasjering av røde blodceller (RBC) med immunoglobuliner, som medfører en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles som følge av IVIg-behandling på grunn av økt nedbrytning av RBC. IVIg-mottakere bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. (Se punkt 4.8).

Nøytropeni/leukopeni

Forbigående reduksjon i nøytrofiltall og/eller episoder med nøytropeni, noen ganger alvorlig, har blitt rapportert etter behandling med IVIg. Dette oppstår vanligvis noen timer til dager etter administrasjon av IVIg og opphører spontant innen 7 til 14 dager.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Hos pasienter som får IVIg har det vært enkelte rapporter om akutt ikke-kardiogent lungeødem [Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)]. TRALI kjennetegnes ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikles vanligvis i løpet av eller innen 6 timer etter en transfusjon, ofte innen 1 – 2 timer. Pasienter som mottar IVIg må derfor overvåkes og IVIg-infusjon må stoppes umiddelbart ved lungebivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar behandling på intensivavdeling.

Forstyrrelser ved serologisk testing

Etter administrasjon av immunglobuliner kan den forbigående økningen av ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake falske positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, eller D kan interferere med enkelte serologiske tester for røde blodceller, for eksempel den direkte antiglobulintesten (DAT, direkte Coombs-test).

Overførbare stoffer

Standard foretak for å forebygge infeksjoner som stammer fra bruken av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter donorseleksjon, undersøkelse av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører, og inklusjonen av effektive trinn i produksjonen for inaktivering/fjerning av virus. Når legemidler utviklet fra humant blod eller plasma administreres, kan likevel ikke muligheten for at smittefarlige stoffer overføres utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller fremvoksende virus og andre patogener.

De iverksatte tiltakene betraktes som effektive for kappekledd virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og for de ikke-innpakkede hepatitt A- og parvovirus B19-virusene.

Det finnes betryggende klinisk erfaring angående mangelen på overføring av hepatitt A eller parvovirus B19 med immunoglobuliner, og det er antas også at innholdet av antistoffer er et viktig bidrag til viral sikkerhet.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og serienummer noteres hver gang Flebogamma DIF administreres til en pasient, slik at pasientens tilknytning til legemidlets serienummer opprettholdes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 7,35 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 0,37 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pediatrisk populasjon

Det anbefales å overvåke pasientens vitale tegn ved administrasjon av Flebogamma DIF til pediatriske pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende svekkede virus

Administrering av immunoglobulin kan svekke virkningen av vaksiner med levende svekkede virus, som for eksempel meslinger, røde hunder, krus og vannkopper, i en periode på minst 6 uker og opp til 3 måneder. Etter administrering av legemidlet skal det gå 3 måneder før vaksiner med levende svekkede vaksiner. Når det gjelder meslinger kan svekkelsen vare i opp til 1 år. Derfor må pasienter som mottar meslingvaksine kontrollere sin status for antistoffer.

Loop-diuretika

Unngå samtidig bruk av loop-diuretika.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonene nevnt for voksne forventes også å kunne forekomme hos den pediatriske populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk under svangerskap hos mennesker har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor kun gis med forsiktighet til gravide kvinner. IVIg-legemidler har blitt vist å krysse over til morkaken, i økende grad i løpet av siste trimester av svangerskapet.

Klinisk erfaring med immunoglobuliner tilsier at ingen skadelig virkning i løpet av svangerskapet eller på fosteret og den nyfødte forventes.

Amming

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk hos mødre som ammer har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor kun gis med forsiktighet til ammende mødre. Immunoglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunoglobulin tilsier at ingen skadelig effekt på fertilitet kan forventes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan reduseres av noen bivirkninger, slik som svimmelhet, forbundet med Flebogamma DIF. Pasienter som opplever bivirkninger under behandlingen, må vente til dette problemet er løst, før de kjører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofil

Bivirkninger forårsaket av humane normale immunoglobuliner (med synkende frekvens) omfatter (se også pkt. 4.4):

- frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen
- reversible hemolyttreaksjoner; særlig hos pasienter som har blodgruppe A, B og AB og (i sjeldne tilfeller) hemolyttisk anemi som krever blodoverføring
- (i sjeldne tilfeller) et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har hatt overfølsomhet knyttet til tidligere administrering
- (i sjeldne tilfeller) forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus - ukjent frekvens)
- (i svært sjeldne tilfeller) tromboemboliske reaksjoner som myokardinfarkt, slag, pulmonær emboli, dyp venetrombose
- tilfeller av reversibel aseptisk meningitt
- tilfeller av økt nivå av serum kreatinin og/eller forekomst av akutt nyresvikt
- tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

For sikkerhetsinformasjon knyttet til overførbare stoffer, se punkt 4.4.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i overensstemmelse med MedDRA-systemets organklasse (SOC og Preferred Term Level).

Hyppighetene har vært vurdert i henhold til følgende konvensjon:

- svært vanlige ($\geq 1/10$)
- vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkninger etter avtakende alvorlighetsgrad.

Kilde er sikkerhetsdatabase fra kliniske studier og studier av sikkerhet etter markedsføring hos totalt 128 pasienter eksponert for Flebogamma DIF 50 mg/ml (med totalt 1318 infusjoner)

MedDRA organklassesystem (SOC)	Bivirkning	Hyppighet per pasient	Hyppighet per infusjon
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Unormal atferd	Mindre vanlige	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Migrene	Mindre vanlige	Sjeldne
	Hodepine	Svært vanlige	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige	Vanlige
	Kardiovaskulær sykdom	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige	Mindre vanlige
	Diastolisk hypertensjon	Vanlige	Mindre vanlige
	Systolisk hypertensjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hypotensjon	Vanlige	Vanlige
	Diastolisk hypotensjon	Vanlige	Vanlige
	Fluktuasjoner i blodtrykket	Mindre vanlige	Sjeldne
	Rødming	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkitt	Vanlige	Mindre vanlige
	Dyspné	Mindre vanlige	Sjeldne
	Astma	Mindre vanlige	Sjeldne
	Epistakse	Mindre vanlige	Sjeldne
	Produktiv hoste	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hoste	Mindre vanlige	Sjeldne
	Hvesing	Vanlige	Mindre vanlige
	Smerter i strupehodet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Ubehag i nesen	Mindre vanlige	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige	Mindre vanlige
	Oppkast	Vanlige	Mindre vanlige
	Smerter i øvre del av abdomen	Vanlige	Mindre vanlige
	Abdominale smerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritisk utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Kontakteksem	Mindre vanlige	Sjeldne
	Urtikaria	Vanlige	Mindre vanlige
	Pruritus	Mindre vanlige	Sjeldne
	Utslett	Mindre vanlige	Sjeldne
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Sjeldne

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Hyppighet per pasient	Hyppighet per infusjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige	Mindre vanlige
	Myalgi	Vanlige	Mindre vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Smerter i nakke	Mindre vanlige	Sjeldne
	Smerter i ekstremitet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Muskelkramper	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon	Mindre vanlige	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
	Brystsmerter	Mindre vanlige	Sjeldne
	Perifert ødem	Mindre vanlige	Sjeldne
	Frysninger	Vanlige	Mindre vanlige
	Rigor (stivhet)	Vanlige	Mindre vanlige
	Smerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Asteni	Mindre vanlige	Sjeldne
	Reaksjon på injeksjonsstedet	Vanlige	Mindre vanlige
	Erythema på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Ekstravasering på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Pruritus på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Betennelse på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Hevelse på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Ødem på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Smerter på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Smerter på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
Undersøkelser	Økt blodtrykk	Mindre vanlige	Sjeldne
	Økt systolisk blodtrykk	Vanlige	Mindre vanlige
	Senket systolisk blodtrykk	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Økt kroppstemperatur	Vanlige	Mindre vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Sjeldne
	Positiv Coombs test	Vanlige	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene for begge konsentrasjoner etter markedsføring er brystsmerte, rødming, økt og redusert blodtrykk, sykdomsfølelse, dyspné, kvalme, oppkast, feber, ryggsmerte, hodepine og frysninger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsresultatene for 29 pediatriske pasienter (de ≤ 17 år gamle) inkludert i PID-studiene ble evaluert. Det ble observert at forekomsten av hodepine, feber, takykardi og hypotensjon var høyere hos barn enn hos voksne. Vurdering av vitale tegn i kliniske studier med den pediatriske populasjonen indikerte ikke noe mønster med klinisk relevante endringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til for mye væske (overload) og hyperviskositet, spesielt hos pasienter med risiko, inkludert spedbarn, eldre pasienter eller pasienter med svekket hjerte- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Informasjon om overdosering hos barn har ikke blitt fastsatt for Flebogamma DIF. Hos den voksne populasjonen, derimot, kan overdosering føre til stor mengde væske eller hyperviskositet som med enhver immunoglobulin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner: Immunoglobulin, normal human, til intravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunoglobulin inneholder hovedsaklig immunoglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot smittefarlige stoffer.

Humant normalt immunoglobulin inneholder IgG antistoffene som er tilstede hos den normale befolkningen. Det prepareres vanligvis fra en plasmapool fra ikke færre enn 1000 donorer. Det har en distribuerings av immunoglobulin G underklasser som er nær proporsjonal med det man finner i ekte humant plasma.

Tilstrekkelige doser av dette legemidlet kan gjenopprette unormalt lave immunoglobulin G nivåer slik at de igjen ligger på normalt nivå.

Virkningsmekanismen ved andre indikasjoner enn erstatningsterapi er ikke fullstendig belyst, men omfatter immunomodulerende effekter. En betydelig økning i median blodplatenivåer ble oppnådd i en klinisk studie hos kroniske ITP pasienter (64,000/mikrol) selv om det ikke nådde normale nivåer.

Tre kliniske studier ble utført med Flebogamma DIF, to for erstatningsterapi hos pasienter med primær immunsvikt (en med både voksne og barn over 10 år og en annen med barn mellom 2 og 16 år) og en annen for immunomodulering hos voksne pasienter med immuntrombocytopenisk purpura.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Humant normalt immunoglobulin er øyeblikkelig og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering.

Distribusjon

Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter omtrent 3-5 dager oppnås utjevning mellom intra- og ekstravaskulære rom.

Eliminasjon

Flebogamma DIF 50 mg/ml har en halveringstid på 30-32 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, spesielt ved primær immunsvikt.

IgG av IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

Pediatrisk populasjon

Ingen forskjeller i farmakokinetiske egenskaper forventes i den pediatriske populasjonen.

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger (se referanser)

Ingen kliniske studier har blitt utført hos disponerte pasienter vedrørende *Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml oppfyller den spesifiserte minimumsgrensen for antistoffpotens mot meslinger på 0,36 x CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)-standard. Doseringen baseres på farmakokinetiske beregninger som inkluderer kroppsvekt, blodvolum og halveringstid for immunoglobuliner. Disse beregningene tilsier:

- Serumtiter etter 13,5 dager = 270 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg). Dette gir en sikkerhetsmargin på mer enn det doble av WHOs beskyttende titer på 120 mIE/ml
- Serumtiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Serumtiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dose: 0,53 g/kg – preeksponeringsprofylakse)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på toksisiteten av enkeltdoser ble utført på rotter og mus. Mangelen på dødsfall i de ikke-kliniske studiene utført med Flebogamma DIF, med doser opp til 2500 mg/kg, og mangelen på bekreftede relevante bivirkninger med innvirkning på luftveiene, sirkulasjonen eller sentralnervesystemet hos de behandlede dyrene, bekrefter Flebogamma DIFs sikkerhet.

Testing på gjentatt dose-toksisitet og studier for embryoføtal toksisitet kan ikke utføres grunnet induksjonen og forstyrrelsen av antistoffer. Legemidlets innvirkning på immunsystemet hos nyfødte er ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

D-sorbitol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml eller 400 ml oppløsning i et hetteglass (type II-glass) med kork (klorobutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal ha romtemperatur (ikke over 30 °C) før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende og fargeløs eller blekt gul. Oppløsninger som er uklare eller har bunnfall må ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/404/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2007

Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humant normalt immunoglobulin (IVIg)

Én ml inneholder:

Humant normalt immunoglobulin.....100 mg
(renhet på minst 97% IgG)

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder: 10 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml inneholder: 20 g humant normalt immunoglobulin

Distribusjon av IgG-underklasser (omtrentverdier):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Minimumsnivå av IgG mot meslinger er 9 IE/ml.

Maksimalt IgA-innhold er 100 mikrogram/ml.

Produsert fra humant plasma.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én ml inneholder 50 mg D-sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller lett opaliserende, og fargeløs eller lyst gul.

Flebogamma DIF er isotonisk, med en osmolalitet fra 240 til 370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erstatningsterapi for voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immunsvikt-syndromer (PID) med redusert antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)*** eller IgG serumnivå < 4 g/l

*PSAF = uteblitt oppnåelse av minst dobbel økning i IgG-antistofftiter etter pneumokokk polysakkarid- og polypeptidvaksiner

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger for disponerte voksne, barn og ungdom (2-18 år) hvor aktiv immunisering er kontraindisert eller ikke tilrådelig.

Det skal også tas hensyn til offisielle anbefalinger for bruk av intravenøst humant immunoglobulin til pre-/posteksponeringsprofylakse og aktiv immunisering mot meslinger.

Immunmodulering hos voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immuntrombocyttopeni (ITP), hos pasienter med høy risiko for blødning eller forut for kirurgi for å regulere blodplatetallet
- Guillain Barré syndrom
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre, se 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IVIg-terapi bør startes og overvåkes av lege som har erfaring fra behandling av forstyrrelser i immunsystemet.

Dosering

Dosen og doseregime avhenger av indikasjonen.

Det vil kunne være nødvendig å tilpasse dosen til hver enkelt pasient avhengig av den kliniske responsen. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter.

Følgende doseringsregime gis som en veiledning.

Erstatningsterapi ved primære immunsviktsyndromer

Doseregimet bør nå et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor normalt referanseområde for populasjonens alder. Tre til seks måneder er nødvendig etter igangsatt behandling for at likevekt (steady state IgG-nivå) skal oppstå. Anbefalt startdose er 0,4 - 0,8 g/kg gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver 3. – 4. uke.

Den nødvendige dosen for å nå et bunnivå for IgG på 6 g/l ligger omkring 0,2 - 0,8 g/kg/måned. Doseringsintervallet etter at stabil tilstand er oppnådd kan variere fra 3 - 4 uker.

Bunnivåer for IgG skal måles og vurderes i sammen med infeksjonshyppighet. For å redusere bakterieinfeksjonsratene, kan det være nødvendig å øke dosen og sette høyere bunnivåverdier som mål.

Erstatningsterapi ved sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)

Anbefalt dose er 0,2 - 0,4 g/kg hver 3. – 4. uke.

Bunnivåer for IgG skal måles og vurderes sammen med infeksjonshyppighet. Dosen skal justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. En økning kan være nødvendig hos pasienter med vedvarende infeksjon, og en dosereduksjon kan vurderes når pasienten forblir infeksjonsfri.

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger

Posteksponeringsprofylakse

Er en disponert pasient eksponert for meslinger, bør en dose på 0,4 g/kg gis så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. Dette vil gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 2 uker. Serumnivå skal sjekkes etter 2 uker og dokumenteres. En ny dose på 0,4 g/kg kan gjentas én gang etter 2 uker, og kan være nødvendig for å opprettholde et serumnivå > 240 mIE/ml.

Dersom en PID/SID-pasient har blitt eksponert for meslinger og får IVIg-infusjoner regelmessig, bør det vurderes å gi en ekstra dose IVIg så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. En dose på 0,4 g/kg bør gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 2 uker.

Preeksponeeringsprofylakse

Dersom en PID/SID-pasient har risiko for fremtidig eksponering for meslinger og får en vedlikeholdsdose med IVIg som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til 0,53 g/kg. Dette bør gi et serumnivå > 240 mIE/ml av meslingeantistoffer i minst 22 dager etter infusjon.

Immunmodulering ved:

Primær immuntrombocyttopeni

Det er to alternative behandlingsplaner:

- 0,8 - 1 g/kg gitt på dag 1; denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager.
- 0,4 g/kg gitt daglig i 2 – 5 dager. Behandlingen kan gjentas dersom det oppstår tilbakefall.

Guillain Barré syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dager (mulig gjentatt dosering ved tilbakefall).

Kawasaki sykdom

2,0 g/kg skal administreres i en enkelt dose. Pasienter skal behandles med acetylsalisylsyre samtidig.

Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyneuropati (CIDP)

Startdose: 2 g/kg fordelt på 2 - 5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg fordelt på 1 - 2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten skal evalueres etter hver syklus. Dersom ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv skal legen overveie langtidsbehandling basert på pasientrespons og vedlikeholds respons. Det er mulig at dosering og intervaller må tilpasses ut fra individuelt sykdomsforløp.

Multifokal motorisk nevropati (MMN)

Startdose: 2 g/kg fordelt på 2 - 5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke.

Behandlingseffekten skal evalueres etter hver syklus. Dersom ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, skal legen overveie langtidsbehandling basert på pasientrespons og vedvarende respons. Det er mulig at dosering og intervaller må tilpasses ut fra individuelt sykdomsforløp.

De anbefalte dosene er oppsummert i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Infusjonshyppighet
<u>Erstatningsterapi:</u>		
Primære immunsvikt-syndromer	Startdose: 0,4 - 0,8 g/kg Vedlikeholds- dose: 0,2 - 0,8 g/kg	hver 3. – 4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3. – 4. uke
<u>Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger:</u>		
Posteksponeringsprofylakse hos disponerte pasienter	0,4 g/kg	Infusjon gis så raskt som mulig og innen 6 dager. Kan om nødvendig gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Preekksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,53 g/kg	Dersom en pasient får en vedlikeholdsdose som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulering:</u>		
Primær immuntrombocyttopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt en gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasaki sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikulonevropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 3. uke fordelt på doser over 1 - 2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 2. - 4. uke hver 4. - 8. uke fordelt på doser over 2 - 5 dager

Pediatrisk populasjon

Flebogamma DIF 100 mg/ml er kontraindisert hos barn i alderen 0 til 2 år (se pkt. 4.3).

Doseringen for barn og ungdom (2-18 år) er ikke forskjellig fra for voksne, da doseringen for hver indikasjon blir gitt basert på kroppsvekt og må justeres etter klinisk resultat av ovenforstående betingelser.

Nedsatt leverfunksjon

Det er foreliggende ingen holdepunkter som krever dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hvis ikke det er klinisk begrunnet, se pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hvis ikke det er klinisk begrunnet, se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Flebogamma DIF 100 mg/ml bør gis som intravenøs infusjon med en utgangshastighet på 0,01 ml/kg/min de første 30 minuttene. Se pkt. 4.4. Ved bivirkninger må enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Dersom utgangshastigheten tolereres godt, øk administrasjonshastigheten til 0,02 ml/kg/min de neste 30 minuttene. Videre, hvis tolerert, øk til 0,04 ml/kg/min de tredje 30 minuttene. Hvis pasienten tolererer infusjonen godt, kan man videre øke infusjonen med 0,02 ml/kg/min for hvert intervall på 30 minutter opp til det maksimale på 0,08 ml/kg/min.

Det har vært rapportert at hyppigheten av bivirkninger til IVIg øker med infusjonshastigheten. Infusjonshastigheten bør være lav ved de første infusjonene. Hvis ingen bivirkning oppstår, øker man sakte infusjonshastigheten til maksimal hastighet. For pasienter som registrerer bivirkninger, anbefales det å senke infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner og å begrense maksimal hastighet til 0,04 ml/kg/min, eller å gi en 5 % konsentrasjon av IVIg (se punkt 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humane immunoglobuliner) eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 6.1).

Arvelig fruktoseintoleranse (se punkt 4.4).

Hos spedbarn og småbarn (0–2 år), kan det være at arvelig fruktoseintoleranse (HFI) ennå ikke er diagnostisert. Da dette kan være livstruende skal disse pasientene ikke motta dette legemidlet.

Pasienter med selektiv IgA-svikt som utvikler antistoffer mot IgA, da administrasjon av et legemiddel som inneholder IgA kan føre til anafylaksi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sorbitol

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Forsiktighetsregler

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å sikre at pasienter:

- ikke er følsomme for humant normalt immunoglobulin ved først å administrere legemidlet langsomt (med en utgangshastighet på 0,01 ml/kg/min)
- overvåkes nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt pasienter som er ukjente med humant normalt immunoglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt IVIg-legemiddel, eller når det har gått en lang periode siden forrige infusjon, må overvåkes under første infusjon og i den første halve timen etter første infusjon, under kontroll av helsepersonell, slik at potensielt uønskede tegn fanges opp og for å sikre at akuttbehandling kan administreres umiddelbart dersom problemer oppstår. Alle andre pasienter må observeres i minst 20 minutter etter administrasjon.

Hos alle pasienter krever administrasjon av IVIg:

- tilstrekkelig hydrering før oppstart av IVIg-infusjon
- overvåking av urinmengden
- overvåking av nivåene av serumkreatinin
- unngåelse av samtidig bruk av loop-diuretika (se 4.5)

Ved bivirkninger må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Hvilken behandling som er nødvendig, avhenger av type bivirkning og hvor alvorlig den er.

Infusjonsrelatert reaksjon

Visse bivirkninger som f.eks. hodepine, rødming, frysninger, myalgi, hvesing, takykardi, smerter i nedre del av ryggen, kvalme og hypotensjon kan være knyttet til infusjonshastigheten. Anbefalt infusjonshastighet gitt under pkt. 4.2 må følges nøye. Pasienter må overvåkes og observeres nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Bivirkninger kan forekomme oftere

- hos pasienter som mottar humant normalt immunoglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, hvis det byttes til et annet humant normalt immunoglobulin eller når det har gått en lengre periode siden forrige infusjon
- hos pasienter med en aktiv infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan utvikles hos pasienter

- med ikke detekterbar IgA som har anti-IgA antistoffer
- som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunoglobulin

Ved sjokk bør standard medisinsk behandling for sjokkbehandling iverksettes.

Tromboembolisme

Det finnes kliniske bevis for en sammenheng mellom IVIg administrering og tromboemboliske hendelser som myokardinfarkt, skade på blodårer i hjernen (inkludert hjerneslag), pulmonær emboli og dyp venetrombose, som man antar er knyttet til den økte blodviskositeten gjennom den høye tilstrømningen av immunoglobulin i risiko-utsatte pasienter. Det må utvises forsiktighet ved

foreskriving og infusjon av IVIg hos overvektige personer og hos pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer knyttet til trombotiske hendelser (som for eksempel høy alder, høyt blodtrykk, diabetes mellitus og en sykdomshistorikk som omfatter blodkarsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med tilegnede eller arvelige trombofile forstyrrelser, pasienter med lengre perioder med immobilisering, alvorlig hypovolemiske pasienter, og pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko tromboemboliske bivirkninger, bør IVIg-legemidlene administreres med så liten infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert hos pasienter som mottar IVIg terapi. I de fleste tilfeller har risikofaktorene blitt identifisert, slik som allerede eksisterende redusert nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller en alder over 65 år.

Nyreparametre skal undersøkes før infusjon av IVIg, spesielt hos pasienter som anses å ha en mulig økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og igjen ved passende intervaller. Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt, bør IVIg-legemidler administreres ved laveste infusjonshastighet og minste mulige dosering. Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg vurderes.

Samtidig som rapporter om redusert nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt knyttet til bruken av mange av de autoriserte IVIg-legemidlene, som inneholder forskjellige hjelpestoffer, slik som sukrose, glukose og maltose, har de som inneholder sukrose som stabilisator utgjort en ikke-proporsjonal del av det totale antallet. Hos pasienter i risikozonen bør bruken av IVIg-legemidler som ikke inneholder disse hjelpestoffene vurderes. Flebogamma DIF inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

AMS har blitt rapportert å ha oppstått i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet begynner vanligvis innen flere timer til 2 dager etterfølgende IVIg-behandling. Cerebrospinalvæske (CSF)-prøver er ofte positive for pleocytose inntil flere tusen celler per mm³, hovedsakelig fra granulocytserien og økte proteinnivåer inntil flere hundre mg/dl.

AMS kan oppstå hyppigere i forbindelse med høydose (2 g/kg) IVIg-behandling.

Pasienter med slike tegn og symptomer bør få en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-undersøkelser, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har ledet til remisjon i AMS innen flere dager uten tilbakefall.

Hemolytisk anemi

IVIg-legemidler kan inneholde blodgruppe antistoffer som kan opptre som hemolyser og indusere *in vivo*-drasjering av røde blodceller (RBC) med immunoglobuliner, som medfører en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles som følge av IVIg-behandling på grunn av økt nedbrytning av RBC. IVIg-mottakere bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. (Se punkt 4.8).

Nøytropeni/leukopeni

Forbigående reduksjon i nøytrofiltall og/eller episoder med nøytropeni, noen ganger alvorlig, har blitt rapportert etter behandling med IVIg. Dette oppstår vanligvis noen timer til dager etter administrasjon av IVIg og opphører spontant innen 7 til 14 dager.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Hos pasienter som får IVIg har det vært enkelte rapporter om akutt ikke-kardiogent lungeødem [Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)]. TRALI kjennetegnes ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikles vanligvis i løpet av eller innen 6 timer etter en transfusjon, ofte innen 1 – 2 timer. Pasienter som mottar IVIg må derfor overvåkes og IVIg-infusjon må stoppes umiddelbart ved lungebivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar behandling på intensivavdeling.

Forstyrrelser ved serologisk testing

Etter administrasjon av immunglobuliner kan den forbigående økningen av ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake falske positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, eller D kan interferere med enkelte serologiske tester for røde blodceller, for eksempel den direkte antiglobulintesten (DAT, direkte Coombs-test).

Overførbare stoffer

Standard foretak for å forebygge infeksjoner som stammer fra bruken av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter donorseleksjon, undersøkelse av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører, og inklusjonen av effektive trinn i produksjonen for inaktivering/fjerning av virus. Når legemidler utviklet fra humant blod eller plasma administreres, kan likevel ikke muligheten for at smittefarlige stoffer overføres utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller fremvoksende virus og andre patogener.

De iverksatte tiltakene betraktes som effektive for kappekledde virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og for de ikke-innpakkede hepatitt A- og parvovirus B19-virusene.

Det finnes betryggende klinisk erfaring angående mangelen på overføring av hepatitt A eller parvovirus B19 med immunglobuliner, og det er antas også at innholdet av antistoffer er et viktig bidrag til viral sikkerhet.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og serienummer noteres hver gang Flebogamma DIF administreres til en pasient, slik at pasientens tilknytning til legemidlets serienummer opprettholdes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 7,35 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 0,37 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sikkerhetsstudie etter markedsføring

For infusjoner med Flebogamma DIF 100 mg/ml er det i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse sett en mulig potensiell høyere frekvens av relaterte bivirkninger sammenlignet med Flebogamma DIF 50 mg/ml (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Det anbefales å overvåke pasientens vitale tegn ved administrasjon av Flebogamma DIF til pediatriske pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende svekkede virus

Administrering av immunoglobulin kan svekke virkningen av vaksiner med levende svekkede virus, som for eksempel meslinger, røde hunder, krusma og vannkopper, i en periode på minst 6 uker og opp til 3 måneder. Etter administrering av legemidlet skal det gå 3 måneder før vaksiner med levende svekkede vaksiner. Når det gjelder meslinger kan svekkelsen vare i opp til 1 år. Derfor må pasienter som mottar meslingvaksine kontrollere sin status for antistoffer.

Loop-diuretika

Unngå samtidig bruk av loop-diuretika.

Pediatrik populasjon

De samme interaksjonene som nevnt for voksne, forventes også presentert hos den pediatrike populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk under svangerskap hos mennesker har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor kun gis med forsiktighet til gravide kvinner. IVIg-legemidlet har blitt vist å krysse over til morkaken, i økende grad i løpet av siste trimester av svangerskapet.

Klinisk erfaring med immunoglobuliner tilsier at ingen skadelig virkning i løpet av svangerskapet eller på fosteret og den nyfødte forventes.

Amming

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk hos mødre som ammer har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor kun gis med forsiktighet til ammende mødre. Immunoglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunoglobulin tilsier at ingen skadelig effekt på fertilitet kan forventes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan reduseres av noen bivirkninger, slik som svimmelhet, forbundet med Flebogamma DIF. Pasienter som opplever bivirkninger under behandlingen, må vente til dette problemet er løst, før de kjører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofil

Bivirkninger forårsaket av humane normale immunoglobuliner (med synkende frekvens) omfatter (se også pkt. 4.4):

- frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen
- reversible hemolyttreaksjoner; særlig hos pasienter som har blodgruppe A, B og AB og (i sjeldne tilfeller) hemolyttisk anemi som krever blodoverføring

- (i sjeldne tilfeller) et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har hatt overfølsomhet knyttet til tidligere administrering
- (i sjeldne tilfeller) forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus - ukjent frekvens)
- (i svært sjeldne tilfeller) tromboemboliske reaksjoner som myokardinfarkt, slag, pulmonær emboli, dyp venetrombose
- tilfeller av reversibel aseptisk meningitt
- tilfeller av økt nivå av serum kreatinin og/eller forekomst av akutt nyresvikt
- tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

For sikkerhetsinformasjon knyttet til overførbare stoffer, se punkt 4.4.

Bivirkningstabell

Under kliniske forsøk har det vært observert økning i hyppigheten av bivirkninger, sannsynligvis relatert til økt infusjonsrate (se seksjon 4.2).

Tabellen nedenfor er i overensstemmelse med MedDRA-systemets organklasse (SOC og Preferred Term Level).

Hyppighetene har vært vurdert i henhold til følgende konvensjon:

- svært vanlige ($\geq 1/10$)
- vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkninger etter avtakende alvorlighetsgrad.

Kilde er sikkerhetsdatabase fra kliniske studier og studier av sikkerhet etter markedsføring hos totalt 160 pasienter eksponert for Flebogamma DIF 100 mg/ml (med totalt 915 infusjoner)

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Hyppighet per pasient	Hyppighet per infusjon
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Aseptisk meningitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Urinveisinfeksjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Influenza	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Bi-cytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Leukopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Rastløshet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Radikulopati	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige
	Skjelving	Vanlige	Mindre vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Makulopati	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Tåkesyn	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Konjunktivitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Fotofobi	Vanlige	Mindre vanlige

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Hyppighet per pasient	Hyppighet per infusjon
Øresykdommer	Vertigo	Vanlige	Mindre vanlige
	Øresmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Cyanose	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Takykardi	Vanlige	Vanlige
Karsykdommer	Trombose	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Lymfødem	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hypertensjon	Vanlige	Mindre vanlige
	Diastolisk hypertensjon	Vanlige	Mindre vanlige
	Systolisk hypertensjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hypotensjon	Vanlige	Vanlige
	Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Rødming	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Epistakse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Sinussmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Øvre luftveis hostesyndrom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Tett nese	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hvesing	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige	Mindre vanlige
	Hematemese	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Oppkast	Vanlige	Vanlige
	Smerter i øvre del av abdomen	Vanlige	Mindre vanlige
	Abdominale smerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Abdominalt ubehag	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Abdominal distensjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Vanlige
	Flatulens	Vanlige	Mindre vanlige
	Munntørrehet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Ekkymose,	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Purpura	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Pruritus	Vanlige	Mindre vanlige
	Utslett	Vanlige	Mindre vanlige
	Erythema	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Palmar-erythema	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Akne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Alopece	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Myalgi	Vanlige	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige	Vanlige
	Smerter i nakke	Vanlige	Mindre vanlige
	Smerter i ekstremitet	Vanlige	Mindre vanlige
	Ubegag i muskler og skjelett	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Ubegag i ekstremitet	Vanlige	Mindre vanlige
	Muskelkramper	Vanlige	Mindre vanlige
	Muskelknuter	Vanlige	Mindre vanlige

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Hyppighet per pasient	Hyppighet per infusjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
	Brystsmerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Brystubehag	Vanlige	Mindre vanlige
	Perifert ødem	Vanlige	Mindre vanlige
	Frysninger	Vanlige	Vanlige
	Rigor (stivhet)	Svært vanlige	Vanlige
	Illebefinnende	Vanlige	Mindre vanlige
	Kuldefølelse	Vanlige	Mindre vanlige
	Fatigue	Vanlige	Mindre vanlige
	Svekket allmenntilstand	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Smerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Nervøsitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Reaksjon på infusjonsstedet	Vanlige	Mindre vanlige
	Erythema på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Smerter på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser	Senket hemoglobin	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Økning i kropsstemperatur	Vanlige	Vanlige
	Økt puls	Vanlige	Mindre vanlige
	Økt blodtrykk	Vanlige	Mindre vanlige
	Økning i systolisk blodtrykk	Vanlige	Mindre vanlige
	Senket puls	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Senket diastolisk blodtrykk	Vanlige	Mindre vanlige
	Senket systolisk blodtrykk	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Økt retikulocytall	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige	Mindre vanlige
	Infusjonsrelatert reaksjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene for begge konsentrasjoner etter markedsføring er brystmerter, rødming, økt og redusert blodtrykk, sykdomsfølelse, dyspné, kvalme, oppkast, feber, ryggmerter, hodepine og frysninger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsresultatene for 4 pediatriske pasienter (de ≤ 17 år gamle) inkludert i PID-studien og resultatene for de 13 barna (i alderen 3 til 16 år) inkludert i ITP-studiet ble evaluert. Det ble observert at forekomsten av hodepine, frysninger, feber, kvalme, oppkast, hypotensjon, pulsøkning og ryggmerter var høyere hos barn enn hos voksne. Cyanose ble rapportert hos ett barn, men ikke hos voksne. Vurdering av vitale tegn i kliniske studier med den pediatriske populasjonen indikerte ikke noe mønster med klinisk relevante endringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til for mye væske (overload) og hyperviskositet, spesielt hos pasienter med risiko, inkludert spedbarn, eldre pasienter eller pasienter med svekket hjerte- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Informasjon om overdosering hos barn har ikke blitt fastsatt for Flebogamma DIF. Hos den voksne populasjonen, derimot, kan overdosering føre til stor mengde væske eller hyperviskositet som med enhver immunoglobulin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner: Immunoglobulin, normal human til intravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunoglobulin inneholder hovedsaklig immunoglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot smittefarlige stoffer.

Humant normalt immunoglobulin inneholder IgG antistoffene som er tilstede hos den normale befolkningen. Det prepareres vanligvis fra en plasmapool fra ikke færre enn 1000 donorer. Det har en distribuerings av immunoglobulin G underklasser som er nær proporsjonal med det man finner i ekte humant plasma.

Tilstrekkelige doser av dette legemidlet kan gjenopprette unormalt lave immunoglobulin G nivåer slik at de igjen ligger på normalt nivå.

Virkningsmekanismen ved andre indikasjoner enn erstatningsterapi er ikke fullstendig belyst, men omfatter immunomodulerende effekter.

Tre kliniske studier ble utført med Flebogamma DIF, en for erstatningsterapi hos pasienter med primær immunsvikt (både hos voksne og barn over 6 år) og to for immunomodulering hos pasienter med immuntrombocytopenisk purpura (en med voksne pasienter og en annen med både voksne barn mellom 3 og 16 år).

For infusjoner med Flebogamma DIF 100 mg/ml er det i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse som inkluderte 66 pasienter, sett en mulig potensiell høyere frekvens (18,46 %, n=24/130) av relaterte bivirkninger sammenlignet med Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). Én forsøksperson behandlet med Flebogamma DIF 100 mg/ml hadde imidlertid lette episoder av hodepine ved alle infusjoner, og en annen pasient hadde 2 episoder med pyreksi ved 2 infusjoner. Det er verd å merke seg at disse 2 forsøkspersonene bidro til høyere frekvens av infusjoner med reaksjoner i denne gruppen. Det var ingen andre forsøkspersoner med mer enn 1 infusjon med bivirkninger i begge grupper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Humant normalt immunoglobulin er øyeblikkelig og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering.

Distribusjon

Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter omtrent 3-5 dager oppnås utjevning mellom intra- og ekstravaskulære rom.

Eliminasjon

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på 34-37 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, spesielt ved primær immunsvikt.

IgG av IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

Pediatrisk populasjon

Ingen forskjeller i farmakokinetiske egenskaper forventes i den pediatriske populasjonen.

Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger (se referanser)

Ingen kliniske studier har blitt utført hos disponerte pasienter vedrørende *Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml oppfyller den spesifiserte minimumsgrensen for antistoffpotens mot meslinger på 0,36 x CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)-standard. Doseringen baseres på farmakokinetiske beregninger som inkluderer kroppsvekt, blodvolum og halveringstid for immunoglobuliner. Disse beregningene tilsier:

- Serumtiter etter 13,5 dager = 270 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg). Dette gir en sikkerhetsmargin på mer enn det doble av WHO's beskyttende titer på 120 mIE/ml
- Serumtiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Serumtiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dose: 0,53 g/kg – preeksponeringsprofylakse)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på toksisiteten av enkeltdoser ble utført på rotter og mus. Mangelen på dødsfall i de ikke-kliniske studiene utført med Flebogamma DIF, med doser opp til 2500 mg/kg, og mangelen på bekreftede relevante bivirkninger med innvirkning på luftveiene, sirkulasjonen eller sentralnervesystemet hos de behandlede dyrene, bekrefter Flebogamma DIFs sikkerhet.

Testing på gjentatt dose-toksisitet og studier for embryoføtal toksisitet kan ikke utføres grunnet induksjonen og forstyrrelsen av antistoffer. Legemidlets innvirkning på immunsystemet hos nyfødte er ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

D-sorbitol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml, 100 ml eller 200 ml oppløsning i et hetteglass (type II-glass) med kork (klorobutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal ha romtemperatur (ikke over 30 °C) før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende og fargeløs eller blekt gul. Oppløsninger som er uklare eller har bunnfall må ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/404/006-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2007

Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE (0,5 g)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 50 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg) hvorav minst 97 % er IgG.

0,5 g / 10 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

D-sorbitol, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøst bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/404/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (2,5 g, 5 g, 10 g og 20 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 50 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg) hvorav minst 97 % er IgG.
Maksimalt IgA-innhold er 50 mikrogram/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

D-sorbitol, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøst bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS ETIKETT (5 g, 10 g, og 20 g)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 50 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg) hvorav minst 97 % er IgG.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

D-sorbitol, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøst bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

Trekk her for å henge opp

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT (0,5 g og 2,5 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)
Til intravenøst bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Trekk her for å henge opp

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (5 g, 10 g og 20 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 100 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg) hvorav minst 97 % er IgG.
Maksimalt IgA innhold er 100 mikrogram/ml.
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

D-sorbitol, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS ETIKETT (5 g)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

5 g / 50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Trekk her for å henge opp
Til intravenøst bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS ETIKETT (10 g og 20 g)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunoglobulin (IVIg)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 100 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg), der minst 97 % er IgG.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

D-sorbitol, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Trekk her for å henge opp
Til intravenøst bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

humant normalt immunoglobulin (IVIg)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Flebogamma DIF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Flebogamma DIF
3. Hvordan du bruker Flebogamma DIF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Flebogamma DIF
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Flebogamma DIF er og hva det brukes mot

Hva Flebogamma DIF er

Flebogamma DIF inneholder humant normalt immunoglobulin, høygradig rensset proteinekstrakt fra plasma fra mennesker (deler av blodet fra blodgivere). Dette legemidlet tilhører en gruppe legemidler som kalles intravenøse immunoglobuliner. Disse benyttes for å behandle tilstander der kroppens forsvarssystem mot sykdom ikke virker som det skal.

Hva Flebogamma DIF brukes til

Behandling av voksne, barn og ungdommer (2-18 år), som ikke har nok antistoffer (Flebogamma DIF brukes som erstatningsterapi). Det finnes to grupper:

- Pasienter med medfødt mangel på antistoffer (primære immunsviktsyndromer (gruppe 1)
- Pasienter med sekundære immunsviktsyndromer (SID) med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)*** eller IgG serumnivå < 4 g/l (gruppe 2)

*PSAF = uteblitt oppnåelse av minst dobbel økning i IgG-antistofftiter etter pneumokokk polysakkarid- og polypeptidvaksiner.

Behandling av utsatte voksne, barn og ungdommer (2-18 år) hvor aktiv vaksinerings mot meslinger ikke er aktuelt eller ikke er tilrådelig.

Behandling av voksne, barn og ungdommer (2-18 år) med visse autoimmune sykdommer (immunmodulering). Det er fem grupper:

- Primær immuntrombocytopeni (ITP), en tilstand hvor antallet blodplater i blodstrømmen er betydelig redusert. Blodplatene utgjør et viktig element i blodkoaguleringen og reduksjon i antallet kan forårsake uønsket blødning og blåmerker. Legemidlet brukes også til å korrigere

blodplateantallet hos pasienter som har stor risiko for å blø eller som skal gjennom operasjoner i nær fremtid.

- Guillain Barrés syndrom, en sykdom hvor immunsystemet forårsaker skade på nervene og hindrer dem i å fungere skikkelig.
- Kawasaki sykdom (i dette tilfellet i forbindelse med acetylsalisylsyrebehandling), en sykdom hos barn som fører til utvidelse av blodårene (arteriene) i kroppen.
- Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikulonevropati (CIDP), en sjelden og progressiv sykdom som medfører svakhet i ben og armer, nummenhet, smerter og utmattelse.
- Multifokal motorisk nevropati (MMN), en sjelden sykdom som medfører langsom, progressiv asymmetrisk svakhet i ben og armer uten tap av følelse.

2. Hva du må vite før du bruker Flebogamma DIF

Bruk ikke Flebogamma DIF

- Dersom du er allergisk overfor humant normalt immunoglobulin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du ikke har nok immunoglobulin av typen IgA i blodet eller har utviklet antistoffer mot IgA.
- Hvis du har fruktoseintoleranse, en sjelden arvelig tilstand der enzymene som bryter ned fruktosen ikke produseres. Hos spedbarn og småbarn (0–2 år) kan det hende at arvelig fruktoseintoleranse ennå ikke er diagnostisert. Dette kan være dødelig, derfor skal de ikke få dette legemidlet (se advarsler om hjelpestoffer på slutten av dette avsnittet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Flebogamma DIF.

Visse bivirkninger kan forekomme oftere:

- ved høy infusjonshastighet.
- dersom du mottar Flebogamma DIF for første gang, eller har byttet til et alternativt humant normalt immunoglobulin-legemiddel (IVIg) eller det er lenge siden sist du fikk en infusjon (f.eks. flere uker). Du vil bli nøye overvåket i en time etter infusjonen for å spore potensielle bivirkninger.

Allergiske reaksjoner er sjeldne. Det kan forekomme spesielt hvis du ikke har nok immunoglobuliner av typen IgA i blodet eller har utviklet anti-IgA antistoffer.

Pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer

Vennligst meld fra til legen dersom du har noen annen form for sykdom/tilstand, da kontroll er nødvendig med pasienter som har eksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (dannelse av blodpropper i blodet). Meld spesielt fra til legen dersom du har:

- diabetes
- høyt blodtrykk
- fortid med karsykdommer eller trombose
- overvekt
- nedgang i blodvolum
- sykdommer som øker blodviskositeten

- alder over 65 år

Pasienter med nyreproblemer

Dersom du har en nyresykdom og får Flebogamma DIF for første gang, kan du få problemer med nyrene.

Legen vil vurdere risikofaktorene dine og iverksette tiltak som å redusere infusjonshastigheten eller avbryte behandlingen.

Effekt på blodprøver

Mottak av Flebogamma DIF kan forstyrre visse blodprøver (serologiske tester) noen ganger. Dersom du skal ta en blodprøve etter at du har mottatt Flebogamma DIF, vennligst underrett laboratoriekjemikeren eller legen om at du har tatt dette legemidlet.

Spesiell sikkerhetsadvarsel

Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, iverksettes visse tiltak for å unngå at infeksjoner videreføres til pasienter. Disse omfatter:

- nøye valg av donorer for blod og plasma for å sikre at risikoen for smittebæring utelukkes,
- testing av hver donasjon og plasmapools for tegn på virus/infeksjoner,
- inkludering av trinn i bearbeidelsen av blod eller plasma som kan deaktivere eller fjerne virus.

Tross disse tiltakene, når legemidler som er utviklet fra humant blod eller plasma administreres, kan ikke muligheten for at smittefarlige stoffer overføres utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller fremvoksende virus eller andre typer infeksjoner.

De iverksatte tiltakene betraktes som effektive for kappekledde virus som humant immunsvikt virus (HIV), hepatitt B virus og hepatitt C virus, og for de ikke-kappekledde virusene hepatitt A og parvovirus B19.

Immunoglobuliner har ikke blitt knyttet til hepatitt A eller parvovirus B19 infeksjoner, muligens fordi antistoffene mot disse infeksjonene, som er inkludert i legemidlet, virker beskyttende.

Det anbefales på det sterkeste at du ved hver bruk skriver ned dosen Flebogamma DIF, navnet og batchnummeret på legemidlet (angitt på etiketten og esken etter Lot), for å ha en oversikt over hvilke batch som brukes.

Barn og ungdom

Vitale tegn (kroppstemperatur, blodtrykk, puls og pustefrekvens) skal følges ved infusjon av Flebogamma DIF.

Andre legemidler og Flebogamma DIF

- Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.
- Effekt på vaksiner: Flebogamma DIF kan redusere virkningen av visse typer vaksiner (levende svekkede virus-vaksiner). Ved røde hunder, krus og vannkopper bør det gå inntil 3 måneder etter at dette legemidlet er gitt til disse vaksinene gis. Ved meslinger bør det gå inntil 1 år.
- Du bør unngå samtidig bruk av legemidler som øker væskeutskillelsen fra kroppen din (loop-diuretika) under behandling med Flebogamma DIF.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter kan få reaksjoner (for eksempel svimmelhet eller kvalme) ved behandling, som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Flebogamma DIF inneholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Flebogamma DIF inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 7,35 mg natrium (finnes i bordsalt) i 100 ml. Dette tilsvarer 0,37 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Flebogamma DIF

Flebogamma DIF gis som injeksjon i venene (intravenøs administrasjon). Legemidlet kan administreres på egen hånd dersom du er fullt opplært av sykehuspersonellet eller annet helsepersonell. Du må lage infusjonen på nøyaktig samme måte som du har blitt vist for å unngå at bakterier slipper inn. Du må aldri administrere legemiddelet på deg selv, alene; helsepersonell med erfaring innen tilberedning og administrering av legemidler, kanylering og overvåking av bivirkninger må alltid være til stede.

Dosen du får vil avhenge av sykdommen og vekten din, og vil bli beregnet av legen (se punktet "Instruksjoner til helsepersonell" på slutten av vedlegget).

I begynnelsen av infusjonen vil du motta Flebogamma DIF ved lav hastighet (0,01-0,02 ml/kg/min). Alt etter hvordan du føler deg vil legen deretter kunne øke infusjonshastigheten gradvis (opp til 0,1 ml/kg/min).

Bruk av Flebogamma DIF hos barn over 2 år

Det antas ikke at dosen gitt til barn er annerledes enn den gitt til voksne, ettersom den vil bli gitt avhengig av sykdommen og kroppsvekten til barna.

Dersom du tar for mye av Flebogamma DIF

Dersom du får mer Flebogamma DIF enn du bør, kan kroppen din ta inn for mye væske. Dette kan særlig forekomme dersom du er en risikopasienter, for eksempel en eldre pasient eller en pasient som har hjerte- eller nyreproblemer. Meld øyeblikkelig fra til legen.

Dersom du har glemt å ta Flebogamma DIF

Meld øyeblikkelig fra til legen eller apoteket og følg instruksjonene du får.
Du må ikke motta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I sjeldne, isolerte tilfeller, har følgende bivirkninger fra immunoglobulinpreparater blitt rapportert.

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom noen av de følgende bivirkningene oppstår under eller etter infusjonen:

- Et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk (med tegn som bl.a. utslett, lavt blodtrykk, hjertebank, hvesing, hoste, nysing og pustevansker), selv om du ikke har hatt overfølsomhet knyttet til tidligere administrering.
- Tilfeller av forbigående ikke-smittsom hjernehinnebetennelse (med tegn som hodepine, lysskyhet, stiv nakke).
- Tilfeller av midlertidig nedgang i antall røde blodceller (reversibel hemolytisk anemi/hemolyse).
- Tilfeller av forbigående hudreaksjoner (bivirkninger på huden).
- Økning i nivået av serum kreatinin (en prøve som måler nyrefunksjonen) og/eller akutt nyresvikt (med tegn som smerter i korsryggen, trøtthet, redusert urinmengde).
- Tromboemboliske reaksjoner som myokardisk infarkt (stramt bånd rundt brystkassen med følelse av at hjertet slår for raskt), slag (muskelsvakhet i ansikt, arm eller ben, talevansker eller vansker med å forstå andre som snakker), pulmonær emboli (kortpustethet, smerter i brystet og trøtthet), dyp venetrombose (smerte og hevelse i arm eller ben).
- Tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI) som medfører oksygenmangel (hypoksi), pustevansker (dyspné), rask pust (takypné), oksygenmangel i blodet (cyanose), feber og lavt blodtrykk (hypotensjon).

Andre bivirkninger:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 infusjoner):

- hodepine
- feber (økt kroppstemperatur)
- økt hjerterytme (takykardi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 infusjoner):

- bronkitt
- betennelse i nese og svelg (nasofaryngitt)
- svimmelhet (reisesyke)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- økning i blodtrykk
- hvesing
- produktiv hoste
- magesmerter (inkludert i øvre mageregion)
- diaré
- oppkast
- kvalme
- elveblest (urtikaria)
- kløe
- utslett (utbrudd i huden)

- ryggsmarter
- myalgi (muskelsmerter)
- artralgi (leddsmerter)
- stivhet (kald, sjelvende følelse) eller frysninger
- smerter
- reaksjoner ved injeksjonsstedet
- positiv Coombs-test
- sekning i blodtrykk

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 infusjoner):

- overfølsomhet
- unormal atferd
- migrene
- svingninger i blodtrykket
- rødming
- hoste
- astma
- pustevansker (dyspné)
- neseblod (epistakse)
- ubehag i nesen
- smerter i strupehodet
- kontaktdermatitt
- hyperhidrose (kraftig svetting)
- utslett
- muskelspasmer
- nakkesmerter
- smerter i ekstremitetene
- urinretensjon (manglende vannlating)
- kraftløshet (fatigue)
- brystmerter
- reaksjoner ved infusjonsstedet (erythema, ekstravasering, betennelse, smerter)
- reaksjoner ved injeksjonsstedet (inkludert lokalt ødem, smerter, kløe og hevelse)
- perifert ødem
- økt alaninaminotransferase (leverenzym)

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Det er observert at forekomsten av hodepine, feber, økt puls og lavt blodtrykk er høyere hos barn enn hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Flebogamma DIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Oppløsningen bør være klar og litt opaliserende. Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er grumsete eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Flebogamma DIF

- Virkestoff er humant normalt immunoglobulin (IVIg). En ml inneholder 50 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg), hvorav minst 97 % er IgG.

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder: 0,5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 2,5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder: 5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml inneholder: 10 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 400 ml inneholder: 20 g humant normalt immunoglobulin

Prosentandelen for underklassene av IgG er omtrent 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ og 2,2% IgG₄. Det inneholder spormengder av IgA (mindre enn 50 mikrogram/ml).

- Andre innholdsstoffer er sorbitol og vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 2 for ytterligere informasjon om innholdsstoffer).

Hvordan Flebogamma DIF ser ut og innholdet i pakningen

Flebogamma DIF er en infusjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende, og fargeløs eller lyst gul.

Flebogamma DIF leveres i 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml og 20 g/400 ml hetteglass.

Pakningstørrelse er 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se pkt. 3 for ytterligere informasjon):

Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen og doseregime avhenger av indikasjonen.

Doseringen kan måtte tilpasses hver enkelt pasient individuelt, avhengig av - klinisk respons. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Følgende doseringsregimer gis som en veiledning.

De anbefalte doseringene er oppsummert i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Infusjonshyppighet
Erstatningsterapi:		
Primære immunsvikt-syndromer	Startdose: 0,4 - 0,8 g/kg Vedlikeholds- dose: 0,2 - 0,8 g/kg	hver 3. – 4. uke
Sekundær immunsvikt	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3. – 4. uke
Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger:		
Posteksponeringsprofylakse hos disponerte pasienter	0,4 g/kg	Infusjon gis så raskt som mulig og innen 6 dager. Kan om nødvendig gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Preekksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,53 g/kg	Dersom en pasient får en vedlikeholdsdose som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg

Indikasjon	Dose	Infusjonshyppighet
Immunmodulering:		
Primær immuntrombocyttopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt en gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasaki sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds-dose: 1 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 3. uke fordelt på doser over 1 - 2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds-dose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt doser over på 2 - 5 påfølgende dager hver 2. - 4. uke hver 4. - 8. uke fordelt på doser over 2 - 5 dager

Flebogamma DIF skal gis som intravenøs infusjon med en utgangshastighet på 0,01-0,02 ml/kg/min de første 30 minuttene. Dersom toleransen er god kan administreringshastigheten gradvis økes til et maksimum av 0,1 ml/kg/min.

En betydelig økning i median blodplatenivåer ble oppnådd i en klinisk studie hos kroniske ITP pasienter (64.000/mikrol) selv om det ikke nådde normale nivåer.

Pediatrisk populasjon

Siden doseringen for hver indikasjon blir gitt basert på kroppsvekt og justert etter klinisk resultat av ovenforstående betingelser, vurderes ikke doseringen hos barn annerledes fra den hos voksne.

Uforlikeligheter

Flebogamma DIF skal ikke blandes med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger og må administreres via en separat intravenøs slange.

Spesielle forholdsregler

Sorbitol

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er

kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret registreres hver gang Flebogamma DIF administreres til en pasient, slik at det overholdes en forbindelsen mellom pasienten og batchnummeret.

Instruksjoner for håndtering og destruksjon

Legemidlet skal ha romtemperatur (ikke over 30 °C) før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende. Bruk ikke Flebogamma DIF dersom du merker at oppløsningen er uklar eller har bunnfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

humant normalt immunoglobulin (IVIg)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Flebogamma DIF er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Flebogamma DIF
3. Hvordan du bruker Flebogamma DIF
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Flebogamma DIF
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Flebogamma DIF er og hva det brukes mot

Hva Flebogamma DIF er

Flebogamma DIF inneholder humant normalt immunoglobulin, høygradig rensset proteinekstrakt fra plasma fra mennesker (deler av blodet fra blodgivere). Dette legemidlet tilhører en gruppe legemidler som kalles intravenøse immunoglobuliner. Disse benyttes for å behandle tilstander der kroppens forsvarssystem mot sykdom ikke virker som det skal.

Hva Flebogamma DIF brukes til

Behandling av voksne, barn og ungdommer (2-18 år), som ikke har nok antistoffer (Flebogamma DIF brukes som erstatningsterapi). Det finnes to grupper:

- Pasienter med medfødt mangel på antistoffer (primære immunsviktsyndromer (gruppe 1)
- Pasienter med sekundære immunsviktsyndromer (SID) med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)*** eller IgG serumnivå < 4 g/l (gruppe 2)

*PSAF = uteblitt oppnåelse av minst dobbel økning i IgG-antistofftiter etter pneumokokk polysakkarid- og polypeptidvaksiner.

Behandling av utsatte voksne, barn og ungdommer (2-18 år) hvor aktiv vaksinerings mot meslinger ikke er aktuelt eller ikke er tilrådelig.

Behandling av voksne, barn og ungdommer (2-18 år) med visse autoimmune sykdommer (immunmodulering). Det er fem grupper:

- Primær immuntrombocytopeni (ITP), en tilstand hvor antallet blodplater i blodstrømmen er betydelig redusert. Blodplatene utgjør et viktig element i blodkoaguleringen og reduksjon i antallet kan forårsake uønsket blødning og blåmerker. Legemidlet brukes også til å korrigere

blodplateantallet hos pasienter som har stor risiko for å blø eller som skal gjennom operasjoner i nær fremtid.

- Guillain Barrés syndrom, en sykdom hvor immunsystemet forårsaker skade på nervene og hindrer dem i å fungere skikkelig.
- Kawasaki sykdom (i dette tilfellet i forbindelse med acetylsalisylsyrebehandling), en sykdom hos barn som fører til utvidelse av blodårene (arteriene) i kroppen.
- Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikulonevropati (CIDP), en sjelden og progressiv sykdom som medfører svakhet i ben og armer, nummenhet, smerter og utmattelse.
- Multifokal motorisk nevropati (MMN), en sjelden sykdom som medfører langsom, progressiv asymmetrisk svakhet i ben og armer uten tap av følelse.

2. Hva du må vite før du bruker Flebogamma DIF

Bruk ikke Flebogamma DIF

- Dersom du er allergisk overfor humant normalt immunoglobulin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du ikke har nok immunoglobulin av typen IgA i blodet eller har utviklet antistoffer mot IgA.
- Hvis du har fruktoseintoleranse, en sjelden arvelig tilstand der enzymene som bryter ned fruktosen ikke produseres. Hos spedbarn og småbarn (0-2 år) kan det hende at arvelig fruktoseintoleranse ennå ikke er diagnostisert. Dette kan være dødelig, derfor skal de ikke få dette legemidlet (se advarsler om hjelpestoffer på slutten av dette avsnittet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Flebogamma DIF.

Visse bivirkninger kan forekomme oftere:

- ved høy infusjonshastighet.
- dersom du mottar Flebogamma DIF for første gang, eller har byttet til et alternativt humant normalt immunoglobulin-legemiddel (IVIg) eller det er lenge siden sist du fikk en infusjon (f.eks. flere uker). Du vil bli nøye overvåket i en time etter infusjonen for å spore potensielle bivirkninger.

Allergiske reaksjoner er sjeldne. Det kan forekomme spesielt hvis du ikke har nok immunoglobuliner av typen IgA i blodet eller har utviklet anti-IgA antistoffer.

Pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer

Vennligst meld fra til legen dersom du har noen annen form for sykdom/tilstand, da kontroll er nødvendig med pasienter som har eksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (dannelse av blodpropper i blodet). Meld spesielt fra til legen dersom du har:

- diabetes
- høyt blodtrykk
- fortid med karsykdommer eller trombose
- overvekt
- nedgang i blodvolum
- sykdommer som øker blodviskositeten

- alder over 65 år

Pasienter med nyreproblemer

Dersom du har en nyresykdom og får Flebogamma DIF for første gang, kan du få problemer med nyrene.

Legen vil vurdere risikofaktorene dine og iverksette tiltak som å redusere infusjonshastigheten eller avbryte behandlingen.

Effekt på blodprøver

Mottak av Flebogamma DIF kan forstyrre visse blodprøver (serologiske tester) noen ganger. Dersom du skal ta en blodprøve etter at du har mottatt Flebogamma DIF, vennligst underrett laboratoriekjemikeren eller legen om at du har tatt dette legemidlet.

Spesiell sikkerhetsadvarsel

Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, iverksettes visse tiltak for å unngå at infeksjoner videreføres til pasienter. Disse omfatter:

- nøye valg av donorer for blod og plasma for å sikre at risikoen for smittebæring utelukkes,
- testing av hver donasjon og plasmapools for tegn på virus/infeksjoner,
- inkludering av trinn i bearbeidelsen av blod eller plasma som kan deaktivere eller fjerne virus.

Tross disse tiltakene, når legemidler som er utviklet fra humant blod eller plasma administreres, kan ikke muligheten for at smittefarlige stoffer overføres utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller fremvoksende virus eller andre typer infeksjoner.

De iverksatte tiltakene betraktes som effektive for kappekledd virus som humant immunsvikt virus (HIV), hepatitt B virus og hepatitt C virus, og for de ikke-kappekledd virusene hepatitt A og parvovirus B19.

Immunoglobuliner har ikke blitt knyttet til hepatitt A eller parvovirus B19 infeksjoner, muligens fordi antistoffene mot disse infeksjonene, som er inkludert i legemidlet, virker beskyttende.

Det anbefales på det sterkeste at du ved hver bruk skriver ned dosen Flebogamma DIF, navnet og batchnummeret på legemidlet (angitt på etiketten og esken etter Lot), for å ha en oversikt over hvilke batch som brukes.

Barn og ungdom

Vitale tegn (kroppstemperatur, blodtrykk, puls og pustefrekvens) skal følges ved infusjon av Flebogamma DIF.

Andre legemidler og Flebogamma DIF

- Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.
- Effekt på vaksiner: Flebogamma DIF kan redusere virkningen av visse typer vaksiner (levende svekkede virus-vaksiner). Ved røde hunder, krus og vannkopper bør det gå inntil 3 måneder etter at dette legemidlet er gitt til disse vaksinene gis. Ved meslinger bør det gå inntil 1 år.
- Du bør unngå samtidig bruk av legemidler som øker væskeutskillelsen fra kroppen din (loop-diuretika) under behandling med Flebogamma DIF.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter kan få reaksjoner (for eksempel svimmelhet eller kvalme) ved behandling, som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Flebogamma DIF inneholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Flebogamma DIF inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 7,35 mg natrium (finnes i bordsalt) i 100 ml. Dette tilsvarer 0,37 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Flebogamma DIF

Flebogamma DIF gis som injeksjon i venene (intravenøs administrasjon). Legemidlet kan administreres på egen hånd dersom du er fullt opplært av sykehuspersonellet eller annet helsepersonell. Du må lage infusjonen på nøyaktig samme måte som du har blitt vist for å unngå at bakterier slipper inn. Du må aldri administrere legemiddelet på deg selv, alene; helsepersonell med erfaring innen tilberedning og administrering av legemidler, kanylering og overvåking av bivirkninger må alltid være til stede.

Dosen du får vil avhenge av sykdommen og vekten din, og vil bli beregnet av legen (se punktet "Instruksjoner til helsepersonell" på slutten av vedlegget).

I begynnelsen av infusjonen vil du motta Flebogamma DIF ved lav hastighet (0,01 ml/kg/min). Alt etter hvordan du føler deg vil legen deretter kunne øke infusjonshastigheten gradvis (opp til 0,08 ml/kg/min).

Bruk av Flebogamma DIF hos barn over 2 år

Det antas ikke at dosen gitt til barn er annerledes enn den gitt til voksne, ettersom den vil bli gitt avhengig av sykdommen og kroppsvekten til barna.

Dersom du tar for mye av Flebogamma DIF

Dersom du får mer Flebogamma DIF enn du bør, kan kroppen din ta inn for mye væske. Dette kan særlig forekomme dersom du er en risikopasienter, for eksempel en eldre pasient eller en pasient som har hjerte- eller nyreproblemer. Meld øyeblikkelig fra til legen.

Dersom du har glemt å ta Flebogamma DIF

Meld øyeblikkelig fra til legen eller apoteket og følg instruksjonene du får.
Du må ikke motta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I sjeldne, isolerte tilfeller, har følgende bivirkninger fra immunoglobulinpreparater blitt rapportert.

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom noen av de følgende bivirkningene oppstår under eller etter infusjonen:

- Et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk (med tegn som bl.a. utslett, lavt blodtrykk, hjertebank, hvesing, hoste, nysing og pustevansker), selv om du ikke har hatt overfølsomhet knyttet til tidligere administrering.
- Tilfeller av forbigående ikke-smittsom hjernehinnebetennelse (med tegn som hodepine, lysskyhet, stiv nakke).
- Tilfeller av midlertidig nedgang i antall røde blodceller (reversibel hemolytisk anemi/hemolyse).
- Tilfeller av forbigående hudreaksjoner (bivirkninger på huden).
- Økning i nivået av serum kreatinin (en prøve som måler nyrefunksjonen) og/eller akutt nyresvikt (med tegn som smerter i korsryggen, trøtthet, redusert urinmengde).
- Tromboemboliske reaksjoner som myokardisk infarkt (stramt bånd rundt brystkassen med følelse av at hjertet slår for raskt), slag (muskelsvakhet i ansikt, arm eller ben, talevansker eller vansker med å forstå andre som snakker), pulmonær emboli (kortpustethet, smerter i brystet og trøtthet), dyp venetrombose (smerte og hevelse i arm eller ben).
- Tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI) som medfører oksygenmangel (hypoksi), pustevansker (dyspné), rask pust (takypné), oksygenmangel i blodet (cyanose), feber og lavt blodtrykk (hypotensjon).

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 infusjoner):

- hodepine

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 infusjoner):

- økt hjerterytme (takykardi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- feber (økt kroppstemperatur)
- rigor (kulde-/skjelvefølelse) eller frysninger
- kvalme
- oppkast
- rygg smerter
- myalgi (muskelsmerter)

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 infusjoner):

- overfølsomhet
- influensa
- svimmelhet (reisesyke)
- skjelving
- fotofobi (overfølsomhet ovenfor lys)
- vertigo
- høyt blodtrykk (hypertensjon)

- hvesing
- abdominale smerter (inkluderer abdominale smerter i øvre del)
- diaré
- flatulens
- kløe
- utslett
- ubehag i armer og ben
- muskelspasmer og muskelknuter
- nakkesmerter
- smerter i ekstremitetene
- brystubehag/brystsmerter
- trøtthet
- kaldhetsfølelse
- illebefinnende
- perifert ødem
- økt puls
- kontusjon (klump i huden)
- urinveisinfeksjon
- aseptisk meningitt (ikke-smittsom hjernehinnebetennelse)
- senkning i antall røde og hvite blodceller
- anoreksi (mangel på appetitt)
- søvnløshet
- radikulært syndrom (nakke- eller ryggsmarter og andre symptomer som nummenhet, kløe og svakhet i armer og ben)
- vasovagal synkope (midlertidig tap av bevissthet)
- konjunktivitis (hevelse i øyenes konjunktiva)
- makulopati (sykdom i makulaen, på øyets netthinne)
- tåkesyn
- øresmerter
- cyanose (blåaktig misfarging av huden)
- økning eller senkning av blodtrykket
- rødming
- hematom
- trombose
- lymfødem
- dyspné (pustevansker)
- neseblod (epistakse)
- postnasal drypp (overflødig slim)
- sinussmerter
- øvre luftveis hostesyndrom
- abdominalt ubehag og distensjon)
- munntørhet
- hematemese (oppkast av blod)
- akne
- alopeci
- hyperhidrose (kraftig svetting)
- ekkymose (stor hudhematoma)
- erythema (rødhet i huden)
- artralgi (leddsmerter)
- ubehag i muskler og skjelett
- infusjonsrelatert reaksjon og reaksjon på injeksjonsstedet (inkludert erythema på injeksjonsstedet og smerter på injeksjonsstedet)
- føle seg nervøs
- influensalignende sykdom

- svekket allmenntilstand
- senkning i hemoglobin
- økt antall retikulocytter
- redusert puls

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Det er observert at forekomsten av hodepine, frysninger, feber, kvalme, oppkast, lavt blodtrykk, økt puls og ryggsmarter er høyere hos barn enn hos voksne. Cyanose (oksygenmangel i blodet) er rapportert hos ett barn, men ikke hos voksne.

Bivirkninger kan reduseres ved å bytte til Flebogamma DIF 50 mg/ml. Rådfør deg med legen dersom du får økte bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Flebogamma DIF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Oppløsningen bør være klar og litt opaliserende. Bruk ikke dette legemidlet dersom oppløsningen er grumsete eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Flebogamma DIF

- Virkestoff er humant normalt immunoglobulin (IVIg). En ml inneholder 100 mg humant normalt immunoglobulin (IVIg), hvorav minst 97 % er IgG.

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder: 10 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml inneholder: 20 g humant normalt immunoglobulin

Prosentandelen for underklassene av IgG er omtrent 66,6 % IgG₁, 27,9 % IgG₂, 3,0 % IgG₃ og 2,5 % IgG₄. Det inneholder spormengder av IgA (mindre enn 100 mikrogram/ml).

- Andre innholdsstoffer er sorbitol og vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 2 for ytterligere informasjon om innholdsstoffer).

Hvordan Flebogamma DIF ser ut og innholdet i pakningen

Flebogamma DIF er en infusjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende, og fargeløs eller lyst gul.

Flebogamma DIF leveres i 5 g/50 ml, 10 g/100 ml og 20 g/200 ml.

Pakningstørrelse er 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se pkt. 3 for ytterligere informasjon):

Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen og doseregime avhenger av indikasjonen.

Doseringen vil måtte tilpasses hver enkelt pasient individuelt, avhengig av klinisk respons. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Følgende doseringsregimer gis som en veiledning.

De anbefalte doseringene er oppsummert i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Infusjonshyppighet
<u>Erstatningsterapi:</u>		
Primære immunsvikt-syndromer	Startdose: 0,4 - 0,8 g/kg Vedlikeholds- dose: 0,2 - 0,8 g/kg	hver 3. – 4. uke
Sekundær immunsvikt	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3. – 4. uke
<u>Pre-/posteksponeringsprofylakse mot meslinger:</u>		
Posteksponeringsprofylakse hos disponerte pasienter	0,4 g/kg	Infusjon gis så raskt som mulig og innen 6 dager. Kan om nødvendig gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Preekksponeringsprofylakse hos PID/SID-pasienter	0,53 g/kg	Dersom en pasient får en vedlikeholdsdose som er mindre enn 0,53 g/kg hver 3. – 4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulering:</u>		
Primær immuntrombocyttopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt en gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasaki sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikulonevropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 3. uke fordelt på doser over 1 - 2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholds- dose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt på doser over 2 - 5 påfølgende dager hver 2. - 4. uke hver 4. - 8. uke fordelt på doser over 2 - 5 dager

Flebogamma DIF bør gis som intravenøs infusjon med en utgangshastighet på 0,01 ml/kg/min de første 30 minuttene. Dersom dette er tolerert, øk administrasjonshastigheten til 0,02 ml/kg/min de

neste 30 minuttene. Videre, hvis tolerert, øk til 0,04 ml/kg/min de tredje 30 minuttene. Hvis pasienten tolererer infusjonen godt, kan man videre øke infusjonen med 0,02 ml/kg/min for hvert intervall på 30 minutter opp til det maksimale på 0,08 ml/kg/min.

Det har vært rapportert at hyppigheten av bivirkninger til IVIg øker med infusjonshastigheten. Infusjonshastigheten bør være lav ved de første infusjonene. Hvis ingen bivirkning oppstår, øker man sakte infusjonshastigheten til maksimal hastighet. For pasienter som registrerer bivirkninger, anbefales det å senke infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner og å begrense maksimal hastighet til 0,04 ml/kg/min, eller å gi en 5 % konsentrasjon av IVIg.

Pediatrisk populasjon

Siden doseringen for hver indikasjon blir gitt basert på kroppsvekt og justert etter klinisk resultat av ovenforstående betingelser, vurderes ikke doseringen hos barn annerledes fra den hos voksne.

Uforlikeligheter

Flebogamma DIF skal ikke blandes med andre legemidler eller intravenøse oppløsninger og må administreres via en separat intravenøs slange.

Spesielle forholdsregler

Sorbitol

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret registreres hver gang Flebogamma DIF administreres til en pasient, slik at det overholdes en forbindelsen mellom pasienten og batchnummeret.

Instruksjoner for håndtering og destruksjon

Legemidlet skal ha romtemperatur (ikke over 30 °C) før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende. Bruk ikke Flebogamma DIF dersom du merker at oppløsningen er uklar eller har bunnfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.