

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

En ml vsebuje:

Humani polispecifični imunoglobulin.....50 mg
(čistost vsaj 97 % IgG)

Ena 10-mililitrska viala vsebuje: 0,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 50-mililitrska viala vsebuje: 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 100-mililitrska viala vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 200-mililitrska viala vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 400-mililitrska viala vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Odstotki podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Najnižja raven IgG proti ošpicam je 4,5 i.e./ml.

Največja vsebnost IgA je 50 mikrogramov/ml.

Izdelano iz humane plazme.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml vsebuje 50 mg D-sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena.

Zdravilo Flebogamma DIF je izotonično. Njegova osmolalnost je od 240 do 370 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih, otrocih in mladostnikih (2–18 let) pri:

- Sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID) z zmanjšano tvorbo protiteles.
- Sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (SID) pri bolnikih z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem ter **potrjenim neuspehom specifičnega protitelesa (PSAF)*** ali serumsko ravno IgG <4 g/l.

*PSAF = neuspeh pri doseganju vsaj 2-kratnega zvišanja titra protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigenskimi cepivi

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej za dovzetne odrasle, otroke in mladostnike (2-18 let), pri katerih je aktivna imunizacija kontraindicirana ali ni priporočljiva.

Upoštevati je treba tudi uradna priporočila o intravenski uporabi humanega imunoglobulina pri profilaksi ošpic pred izpostavljenostjo in po njej ter o aktivni imunizaciji.

Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (2–18 let) pri:

- Primarni imunski trombocitopeniji (ITP) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve ali pred kirurškim posegom za korekcijo števila trombocitov
- Guillain-Barréjevem sindromu
- Kawasakijevem sindromu (ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2)
- Kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP)
- Multifokalni motorični nevropatiji (MMN)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z i.v. Ig mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima ustrezne izkušnje pri zdravljenju bolezni imunskega sistema.

Odmerjanje

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek bo morda treba prilagoditi posameznemu bolniku na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso.

Naslednji režimi odmerjanja so dani kot smernice.

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

Z režimom odmerjanja morate doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za populacijo te starosti. Ravnoesje (ravni IgG v stanju dinamičnega ravnovesja) dosežete po 3–6 mesecih po začetku zdravljenja. Priporočljiv začetni odmerek je 0,4–0,8 g/kg (enkratni odmerek), kateremu naj sledi najmanj 0,2 g/kg, ki se daje vsake 3–4 tedne.

Odmerek, s katerim dosežete najnižjo raven IgG 6 g/l, je reda velikosti 0,2–0,8 g/kg/mesec. Presledek med odmerki v stanju dinamičnega ravnovesja je od 3–4 tedne.

Glede na incidenco okužb je treba meriti in oceniti najmanjše ravni IgG. Da bi zmanjšali pogostnost bakterijskih okužb, bo morda potrebno povečati odmerek, da bi dosegli višje ravni.

Nadomestno zdravljenje pri sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (kot so opredeljene v poglavju 4.1)

Priporočljiv odmerek je 0,2–0,4 g/kg na vsake 3–4 tedne.

Glede na incidenco okužb je treba izmeriti in oceniti najnižje ravni IgG. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi za doseganje optimalne zaščite prek okužbami; pri bolnikih s trdovratno okužbo bo morda treba odmerek povečati, pri bolnikih, ki nimajo okužb, pa je mogoče razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej

Profilaksa po izpostavljenosti

Če je bil dovzeten bolnik izpostavljen ošpicam, bo odmerek 0,4 g/kg, dan čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti, zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna. Serumske ravni je treba čez 2 tedna preveriti in jih dokumentirati. Mogoče bo za vzdrževanje serumske koncentracije > 240 mie./ml po 2 tednih ponovno treba dati nadaljnji odmerek 0,4 g/kg.

Če je bil bolnik s PID/SID izpostavljen ošpicam in redno prejema infuzije i.v. Ig, lahko pride v poštev dajanje dodatnega odmerka i.v. Ig čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti. Odmerek 0,4 g/kg bo zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna.

Profilaksa pred izpostavljenostjo

Če pri bolniku s PID/SID obstaja tveganje bodoče izpostavljenosti ošpicam in bolnik prejema vzdrževalni odmerek i.v. Ig manj kot 0,53 g/kg vsake 3-4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na 0,53 g/kg. To bo zagotovilo serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 22 dni po infuziji.

Imunomodulacija pri:

Primarna imunska trombocitopenija

Na voljo sta dva alternativna režima zdravljenja:

- odmerek 0,8–1 g/kg 1. dan; ta odmerek lahko ponovite enkrat v roku 3 dni,
- odmerek 0,4 g/kg na dan 2-5 dni. Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain-Barréjev sindrom

0,4 g/kg/dan v obdobju 5 dni (odmerjanje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni).

Kawasakijev sindrom

Odmerek 2,0 g/kg dajte kot enojni odmerek. Bolnike morate sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerki: 1 g/kg, v obdobju 1–2 zaporednih dni vsake 3 tedne.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu. Če po 6 mesecih ni opaznega učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, mora zdravnik na osnovi bolnikovega odziva in vzdrževanja odziva presoditi, ali je primerno dolgotrajno zdravljenje. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na individualni potek bolezni.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsake 2-4 tedne ali 2 g/kg vsakih 4-8 tednov.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu. Če po 6 mesecih ni opaznega učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, mora zdravnik na osnovi bolnikovega odziva in vzdrževanja odziva presoditi, ali je primerno dolgotrajno zdravljenje. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na individualni potek bolezni.

Priporočljivi odmerki so povzeti v naslednji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
<u>Nadomestno zdravljenje:</u>		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4-0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2-0,8 g/kg	vsake 3-4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot so opredeljene v poglavju 4.1)	0,2-0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
<u>Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej:</u>		
Profilaksa po izpostavljenosti pri dovezetnih bolnikih	0,4 g/kg	Čimprej (znotraj 6 dni), možna je enkratna ponovitev po 2 tednih za vzdrževanje serumske koncentracije protiteles proti ošpicam > 240 mi.e./ml.
Profilaksa po izpostavljenosti pri bolnikih s PID/SID	0,4 g/kg	Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju se daje kot dodaten odmerek znotraj 6 dni po izpostavljenosti.
Profilaksa pred izpostavljenostjo pri bolnikih s PID/SID	0,53 g/kg	Če bolnik prejme vzdrževalni odmerek manj kot 0,53 g/kg vsake 3 - 4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na vsaj 0,53 g/kg.
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8-1 g/kg ali 0,4 g/kg/dan	1. dan, možna ponovitev odmerjanja enkrat v 3 dneh 2-5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijev sindrom	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni vsake 3 tedne, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 1-2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni vsake 2-4 tedne vsakih 4-8 tednov, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni

Pediatrična populacija

Zdravilo Flebogamma DIF 50 mg/ml je kontraindicirano pri otrocih, starih od 0 do 2 leti (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (2–18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj se za posamezno indikacijo določa glede na telesno maso in ga je treba prilagajati glede na klinični izid zgoraj omenjenih stanj.

Okvara jeter

Ni dokazov, da je potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Brez prilagoditve odmerka, razen če je ta klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Starostniki

Brez prilagoditve odmerka, razen če je ta klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Flebogamma DIF 50 mg/ml infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 0,01–0,02 ml/kg/min prvih trideset minut. Glejte poglavje 4.4. V primeru neželenega učinka je treba upočasniti ali prekiniti infundiranje. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, lahko hitrost postopoma povečate do maksimalno 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (humane imunoglobuline) ali katero koli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Dedna intoleranca za fruktozo (glejte poglavje 4.4).

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (starih od 0–2 leti) morda še ni bila postavljena diagnoza dedne intolerance za fruktozo (HFI - *hereditary fructose intolerance*), ki je lahko smrtna, zato ne smejo prejemati tega zdravila.

Bolniki s selektivno pomanjkljivostjo IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravila, ki vsebuje IgA, povzroči anafilaksijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sorbitol

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba natančno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi za uporabo

Morebitnim zapletom se pogosto lahko izognete tako, da zagotovite:

- da bolniki niso občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo prvokrat dajete počasi (z začetno hitrostjo 0,01–0,02 ml/kg/min),
- skrbno spremljanje bolnikov ves čas trajanja infuzije, da bi ugotovili morebitne simptome. Zlasti pa morate bolnike, ki humani polispecifični imunoglobulin prejemajo prvič, bolnike, pri katerih opravljate prehod z drugega zdravila i.v. Ig, ali pa bolnike, pri katerih je od predhodnega infundiranja preteklo veliko časa, med prvim infundiranjem in še eno uro po prvem infundiranju spremljati v nadzorovanem zdravstvenem okolju, da bi ugotovili znake morebitnih neželenih učinkov in zagotovili, da je nujno zdravljenje možno takoj, če se pojavijo težave. Vse ostale bolnike pa nadzorujte vsaj še 20 minut po infundiranju.

Pri vseh bolnikih je za uporabo i.v. Ig potrebna:

- ustrezna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig
- spremljanje količine izločenega urina
- spremljanje ravni kreatinina v serumu
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenega učinka je treba upočasniti ali prekiniti infundiranje.

Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka.

Reakcije, povezane z infuzijo

Določeni neželeni učinki, kot so npr. glavobol, rdečica, mrzlica, mialgija, sopenje, tahikardija, bolečine v križu, navzea in nizek krvni tlak, so lahko povezane s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja v poglavju 4.2 se je treba natančno držati. Bolnike je treba ves čas infundiranja natančno spremljati in skrbno opazovati glede kakršnih koli simptomov.

Neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- pri bolnikih, ki humani normalni imunoglobulin prejemajo prvič, ali v redkih primerih, ko bolniki zamenjajo zdravilo s humanim normalnim imunoglobulinom ali ko je od prejšnjega infundiranja preteklo veliko časa,
- pri bolnikih z aktivno okužbo ali osnovnim kroničnim vnetjem.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksija se lahko razvije pri bolnikih:

- z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesa proti IgA,
- ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim normalnim imunoglobulinom.

Če se pojavi šok, ga je treba zdraviti po standardnih metodah zdravljenja šoka.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi, da je uporaba i.v. Ig povezana s trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebralni vaskularni insult (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, za katere domnevajo, da so povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi dovajanja velike količine imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Bodite pozorni, ko i.v. Ig predpisujete in infundirate bolnikom s čezmerno telesno maso in bolnikom, pri katerih obstajajo dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilna obolenja ali trombotične epizode v anamnezi, bolniki s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, bolniki z dolgo dobo imobilizacije, bolniki z resno hipovolemijo in bolniki z boleznimi, ki povečujejo viskoznost krvi).

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za tromboembolične neželene učinke, je treba zdravila z i.v. Ig dajati pri najmanjši hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna ledvična odpoved

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so ugotovili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, čezmerna telesna masa, sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili ali starost nad 65 let.

Še posebej pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da lahko imajo povečano tveganje za razvoj akutne ledvične odpovedi, je treba parametre delovanja ledvic oceniti pred infundiranjem i.v. Ig in zatem v ustreznih intervalih. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za akutno ledvično odpoved, je treba i.v. Ig dajati pri najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru ledvične okvare je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z i.v. Ig.

Čeprav so poročali, da sta zmanjšano delovanje ledvic in akutna odpoved ledvic povezana z uporabo številnih zdravil z i.v. Ig z dovoljenjem za promet, ki vsebujejo različne pomožne snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so zdravila s saharozo kot stabilizatorjem odgovorna za nesorazmerno velik delež celotnega števila poročil. Pri bolnikih s tveganjem premislite o uporabi zdravil z i.v. Ig, ki ne vsebujejo teh pomožnih snovi. Zdravilo Flebogamma DIF ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS – Aseptic meningitis syndrome)

V povezavi z zdravljenjem z zdravili z i.v. Ig so opisali pojav AMS. Sindrom ponavadi nastopi v več urah do 2 dneh po zdravljenju z zdravili z i.v. Ig. Študije likvorja (CSF - cerebrospinal fluid) so pogosto pozitivne s pleocitozo do več tisoč celic na mm³, zlasti iz granulocitne linije, in zvišanimi ravnmi beljakovin do več sto mg/dl.

AMS se lahko pojavi pogosteje v povezavi z velikimi odmerki (2 g/kg) zdravil z i.v. Ig.

Pri bolnikih s tovrstnimi znaki in simptomi je treba opraviti temeljit nevrološki pregled, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izključijo drugi vzroki meningitisa.

Po prekinitvi zdravljenja z i.v. Ig je po več dneh prišlo do remisije AMS brez posledic.

Hemolitična anemija

Zdravila z i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa krvne skupine, ki lahko delujejo kot hemolizini in sprožijo vezavo imunoglobulinov na eritrocite (RBC - red blood cells) *in vivo*, kar povzroči pozitivno neposredno antiglobulinsko reakcijo (Coombov test) in redko hemolizo. Hemolitična anemija se lahko pojavi po zdravljenju z zdravili z i.v. Ig zaradi okrepljene sekvestracije RBC, zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z i.v. Ig, spremljati klinične znake in simptome hemolize (glejte poglavje 4.8.).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem znižanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, ki je bila včasih resna. To se ponavadi pojavi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7-14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so poročali o nekaj primerih akutnega nekardiogenega pljučnega edema [s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI - transfusion related acute lung injury)]. Za TRALI so značilne resna hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se ponavadi razvijejo med infundiranjem ali do 6 ur po

njem, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede neželenih učinkov na pljuča in ob njihovem pojavu infundiranje takoj prekiniti. TRALI je potencialno življenjsko nevarno stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulina lahko začasni porast različnih pasivno prenesenih protiteles v krvi bolnika povzroči lažno pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasivno prenašanje protiteles proti antigenom eritrocitov, npr. A, B in D, lahko izzove motnje pri nekaterih seroloških preiskavah za protitelesa proti eritrocitom, na primer na direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombov test).

Prenosljivi povzročitelji bolezni

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, ki so bila pripravljena iz človeške krvi ali plazme so med drugim izbor darovalcev, presejanje posameznih enot darovane krvi in združene plazme na specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, ki so pripravljena iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge patogene.

Ti ukrepi so učinkoviti pri virusih z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV) ter pri virusih brez ovojnice virusu hepatitisa A (HAV) in parvovirusu B19.

Obstajajo pomirjujoče klinične izkušnje, ki kažejo, da se hepatitis A in parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, prav tako domnevajo, da vsebnost protiteles v veliki meri prispeva k varnosti pred virusi.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko bolniku daste zdravilo Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da tako ohranite sledljivost med bolnikom in serijo zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 7,35 mg natrija na 100 ml, kar je enako 0,37 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Kadar dajemo zdravilo Flebogamma DIF pediatričnim bolnikom, je priporočljivo spremljati bolnikove vitalne znake.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJENA virusna cepiva

Uporaba imunoglobulina lahko za najmanj 6 tednov pa vse do 3 mesecev zmanjša učinkovitost cepiv z živim oslABLJENIM virusom, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam. Po uporabi tega zdravila morajo preteči 3 meseci, preden bolnika cepite z živim oslABLJENIM virusnim cepivom. V primeru ošpic lahko zmanjšanje učinkovitosti traja tudi do 1 leta. Zato se mora pri bolnikih, ki bodo prejeli cepivo proti ošpicam, preveriti prisotnost protiteles.

Diuretiki henlejeve zanke

Treba se je izogniti sočasni uporabi diuretikov henlejeve zanke.

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da se bodo iste interakcije, ki so omenjene pri odraslih, pojavile tudi pri pediatrični populaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih varnosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo niso ugotavljali in ga je zato treba pri nosečnicah uporabljati previdno. Dokazano je bilo, da zdravila z i.v. Ig prehajajo skozi posteljico, in sicer do tega pojava izraziteje prihaja v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z imunoglobulini ne kažejo škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali plod ter novorojenca.

Dojenje

Varnost tega zdravila za uporabo pri doječih materah v kontroliranih kliničnih preskusih ni bila dokazana, zato se ga sme doječim materam dajati le previdno. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na sposobnost vožnje in upravljanja strojev lahko vplivajo neželeni učinki, povezani z zdravilom Flebogamma DIF, kot je omtica. Bolniki, ki imajo med zdravljenjem neželene učinke, naj počakajo, da minejo, preden spet vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki jih povzročijo humani normalni imunoglobulini (navedeni po padajoči pogostnosti), zajemajo (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omtico, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artralgijsko, nizek krvni tlak ter zmerno bolečino v ledvenem delu hrbta,
- reverzibilne hemolitične reakcije, še posebej pri bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB, ter (redko) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija,
- (redko) nenaden padec krvnega tlaka in v osamljenih primerih anafilaktični šok, tudi v primerih, ko bolnik ni kazal preobčutljivosti na predhodno dajanje zdravila,
- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom - neznana pogostnost),
- (zelo redko) trombembolične dogodke, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoke venske tromboze,
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa,
- primere zvišane ravni kreatinina v serumu in/ali akutne odpovedi ledvic,
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI).

Za informacije o varnosti v zvezi s prenosljivimi povzročitelji bolezni glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme (SOC in raven prednostnih izrazov).

Pogostnost neželenih učinkov je določena z naslednjimi merili:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vir zbirke podatkov o varnosti iz kliničnih preskušanj in študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet pri skupno 128 bolnikih, izpostavljenih zdravilu Flebogamma DIF 50 mg/ml (s skupno 1318 infuzijami)

Razvrstitev po organskem sistemu (SOC) MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	občasni	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni	redki
Psihiatrične motnje	nenormalno vedenje	občasni	redki
Bolezni živčevja	migrena	občasni	redki
	glavobol	zelo pogosti	pogosti
	omotica	pogosti	občasni
Srčne bolezni	tahikardija	pogosti	pogosti
	srčno-žilna bolezen	občasni	redki
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti	občasni
	diastolična hipertenzija	pogosti	občasni
	sistolična hipertenzija	občasni	občasni
	hipotenzija	pogosti	pogosti
	diastolična hipotenzija	pogosti	pogosti
	fluktuacije krvnega tlaka	občasni	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rdečica	občasni	redki
	bronhitis	pogosti	občasni
	dispneja	občasni	redki
	astma	občasni	redki
	epistaksa	občasni	redki
	produktivni kašelj	občasni	občasni
	kašelj	občasni	redki
	sopenje	pogosti	občasni
	bolečine v grlu	občasni	redki
občutek neugodja v nosu	občasni	redki	
Bolezni prebavil	driska	pogosti	občasni
	bruhanje	pogosti	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	pogosti	občasni
	bolečine v trebuhu	pogosti	občasni
Bolezni kože in podkožja	navzea	pogosti	občasni
	srbeč izpuščaj	občasni	občasni
	kontaktni dermatitis	občasni	redki
	urtikarija	pogosti	občasni
	pruritus	občasni	občasni
	izpuščaj	občasni	redki
hiperhidroza	občasni	redki	

Razvrstitev po organskem sistemu (SOC) MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti	občasni
	mialgija	pogosti	občasni
	bolečine v hrbtu	pogosti	občasni
	bolečine v vratu	občasni	redki
	bolečine v okončinah	občasni	redki
	krči v mišicah	občasni	redki
Bolezni sečil	zastajanje urina	občasni	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	zelo pogosti	pogosti
	bolečine v prsnem košu	občasni	redki
	periferni edem	občasni	redki
	mrzlica	pogosti	občasni
	okorelost	pogosti	občasni
	bolečina	pogosti	občasni
	astenija	občasni	redki
	reakcija na mestu injiciranja	pogosti	občasni
	eritem na mestu infundiranja	občasni	redki
	ekstravazacija na mestu infundiranja	občasni	redki
	pruritus na mestu injiciranja	občasni	redki
	vnetje na mestu infundiranja	občasni	redki
	oteklina na mestu injiciranja	občasni	redki
	edem na mestu injiciranja	občasni	redki
	bolečina na mestu infundiranja	občasni	redki
bolečina na mestu injiciranja	občasni	redki	
Preiskave	zvišan krvni tlak	občasni	redki
	zvišan sistolični krvni tlak	pogosti	občasni
	znižan sistolični krvni tlak	občasni	občasni
	zvišana telesna temperatura	pogosti	občasni
	zvišana alanin aminotransferaza	občasni	redki
	pozitiven Coombov test	pogosti	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	reakcija, povezana z infuzijo	občasni	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali po odobritvi obeh koncentracij zdravila, so bili bolečina v prsih, napadi rdečice, zvišanje in znižanje krvnega tlaka, splošno slabo počutje, dispneja, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura, bolečina v hrbtu, glavobol in mrzlica.

Pediatrična populacija

Ovrednotili so rezultate varnosti pri 29 pediatričnih bolnikih (starih ≤ 17 let), ki so sodelovali v študijah PID. Ugotovili so, da je bil delež glavobola, zvišane telesne temperature, tahikardije in hipotenzije pri otrocih večji kot pri odraslih. Ocenjevanje vitalnih znakov v kliničnih preskušanjih pediatrične populacije ni pokazalo nikakršnega vzorca klinično pomembnih sprememb.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko vodi do prevelike količine tekočine in hiperviskoznosti, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem, vključno z dojenčki, starejšimi bolniki in bolniki s srčnimi ali ledvičnimi okvarami (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Informacij o prevelikem odmerjanju zdravila Flebogamma DIF pri otrocih ni. Vendar pa lahko tako kot pri odraslih preveliko odmerjanje povzroči tekočinsko preobremenitev in hiperviskoznost, kot pri vseh intravensko danih imunoglobulinih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: humani polispecifični imunoglobulini za intravaskularno uporabo; oznaka ATC: J06BA02.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem okužb.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Običajno ga pripravijo iz združene plazme najmanj 1.000 darovalcev. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je izjemno podobna tisti pri naravni človeški plazmi.

Primerno odmerjanje tega zdravila lahko poviša nenormalno nizke ravni imunoglobulina G na normalne vrednosti.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, ki niso del nadomestnega zdravljenja, ni v celoti pojasnjen, vendar vključuje učinke imunomodulacije. Znatno zvišanje srednje ravni trombocitov so dosegli v kliničnem preskušanju pri bolnikih s kronično ITP (64,000/ μ l), čeprav niso dosegli normalnih ravni.

Z zdravilom Flebogamma DIF so izvedli tri klinična preskušanja, dve kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo (eno pri odraslih kot tudi pri otrocih, starih nad 10 let, in drugo pri otrocih, starih 2 leti do 16 let) in tretje kot imunomodulacijo pri odraslih bolnikih z imunsko trombocitopenično purpuro.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je po intravenski uporabi takoj in v celoti biološko uporaben v krvnem obtoku prejemnika.

Porazdelitev

Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilnimi tekočinami, po približno 3–5 dneh nastopi ravnovesje med znotrajžilnimi in zunajžilnimi razdelki.

Izločanje

Razpolovni čas zdravila Flebogamma DIF 50 mg/ml je od 30 do 32 dni. Ta razpolovni čas se lahko razlikuje glede na bolnika, še posebej pri primarni imunski pomanjkljivosti.

IgG in kompleksi z IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji ni pričakovati razlik v farmakokinetičnih lastnostih.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej (glejte reference)

Kliničnih študij pri dovzetnih bolnikih glede *profilakse ošpic pred izpostavljenostjo in po njej* niso izvedli.

Zdravilo Flebogamma DIF 50 mg/ml izpolnjuje minimalni prag specifikacije jakosti protiteles proti ošpicam 0,36 x standarda Centra za vrednotenje in raziskave bioloških zdravil (Center for Biologics Evaluation and Research - CBER). Odmerjanje temelji na farmakokinetičnih izračunih, ki upoštevajo telesno maso, volumen krvi in razpolovni čas imunoglobulinov. Ti izračuni predvidevajo:

- serumski titer po 13,5 dneh = 270 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg). To zagotavlja več kot dvakrat večjo varnostno rezervo kot zaščitni titer po SZO 120 mi.e./ml;
- serumski titer po 22 dneh ($t_{1/2}$) = 180 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg);
- serumski titer po 22 dneh ($t_{1/2}$) = 238,5 mi.e./ml (odmerek: 0,53 g/kg – profilaksa pred izpostavljenostjo).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku so izvedli na podganah in miših. V predkliničnih študijah z zdravilom Flebogamma DIF smrt ni nastopila niti pri odmerkih do 2.500 mg/kg. Prav tako v teh študijah niso potrdili pomembnih neželenih učinkov na respiratorni sistem, krvni obtok in centralni živčni sistem preskušanih živali, kar potrjuje varnost zdravila Flebogamma DIF.

Preizkusi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študije embrio-fetalne toksičnosti so zaradi indukcije nastanka protiteles in interferenc s protitelesi neizvedljivi. Študij učinkov zdravila na imunski sistem novorojenčkov niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

D-sorbitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, vključno z drugimi i.v. zdravili, ki vsebujejo Ig.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ali 400 ml raztopine v vialah (steklo tipa II) z zamaškom (klorobutilna guma).

Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo (ne nad 30 °C).

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/404/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Flebogamma DIF 100 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

En ml vsebuje:

Humani polispecifični imunoglobulin..... 100 mg
(čistost vsaj 97 % IgG)

Ena 50-mililitrska viala vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 100-mililitrska viala vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena 200-mililitrska viala vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Odstotki podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Najnižja raven IgG proti ošpicam je 9 i.e./ml.

Največja vsebnost IgA je 100 mikrogramov/ml.

Izdelano iz humane plazme.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml vsebuje 50 mg D-sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena.

Zdravilo Flebogamma DIF je izotonično. Njegova osmolalnost je od 240 do 370 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih, otrocih in mladostnikih (2–18 let) pri:

- Sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID) z zmanjšano tvorbo protiteles.
- Sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (SID) pri bolnikih z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem ter **potrjenim neuspehom specifičnega protitelesa (PSAF)*** ali serumsko ravnjo IgG <4 g/l.

*PSAF = neuspeh pri doseganju vsaj 2-kratnega zvišanja titra protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigenskimi cepivi

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej za dovzetne odrasle, otroke in mladostnike (2-18 let), pri katerih je aktivna imunizacija kontraindicirana ali ni priporočljiva.

Upoštevati je treba tudi uradna priporočila o intravenski uporabi humanega imunoglobulina pri profilaksi ošpic pred izpostavljenostjo in po njej ter o aktivni imunizaciji.

Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (2–18 let) pri:

- Primarni imunski trombocitopeniji (ITP) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve ali pred kirurškim posegom za korekcijo števila trombocitov
- Guillain-Barréjevem sindromu
- Kawasakijevem sindromu (ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2)
- Kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP)
- Multifokalni motorični nevropatiji (MMN)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z i.v. Ig mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima ustrezne izkušnje pri zdravljenju bolezni imunskega sistema.

Odmerjanje

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek bo morda treba prilagoditi posameznemu bolniku na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso.

Naslednji režimi odmerjanja so dani kot smernice.

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

Z režimom odmerjanja morate doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za populacijo te starosti. Ravnesje (ravni IgG v stanju dinamičnega ravnovesja) dosežete po 3-6 mesecih po začetku zdravljenja. Priporočljiv začetni odmerek je 0,4–0,8 g/kg (enkratni odmerek), kateremu naj sledi najmanj 0,2 g/kg, ki se daje vsake 3-4 tedne.

Odmerek, s katerim dosežete najnižjo raven IgG 6 g/l, je reda velikosti 0,2–0,8 g/kg/mesec. Presledek med odmerki v stanju dinamičnega ravnovesja je od 3–4 tedne.

Glede na incidenco okužb je treba meriti in oceniti najmanjše ravni IgG. Da bi zmanjšali pogostnost bakterijskih okužb, bo morda potrebno povečati odmerek, da bi dosegli višje ravni.

Nadomestno zdravljenje pri sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (kot so opredeljene v poglavju 4.1)

Priporočljiv odmerek je 0,2–0,4 g/kg na vsake 3-4 tedne.

Glede na incidenco okužb je treba izmeriti in oceniti najnižje ravni IgG. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi za doseganje optimalne zaščite prek okužbami; pri bolnikih s trdovratno okužbo bo morda treba odmerek povečati, pri bolnikih, ki nimajo okužb, pa je mogoče razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej

Profilaksa po izpostavljenosti

Če je bil dovzeten bolnik izpostavljen ošpicam, bo odmerek 0,4 g/kg, dan čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti, zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna. Serumske ravni je treba čez 2 tedna preveriti in jih dokumentirati. Mogoče bo za vzdrževanje serumske koncentracije > 240 mie./ml po 2 tednih ponovno treba dati nadaljnji odmerek 0,4 g/kg.

Če je bil bolnik s PID/SID izpostavljen ošpicam in redno prejema infuzije i.v. Ig, lahko pride v poštev dajanje dodatnega odmerka i.v. Ig čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti. Odmerek 0,4 g/kg bo zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna.

Profilaksa pred izpostavljenostjo

Če pri bolniku s PID/SID obstaja tveganje bodoče izpostavljenosti ošpicam in bolnik prejema vzdrževalni odmerek i.v. Ig manj kot 0,53 g/kg vsake 3-4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na 0,53 g/kg. To bo zagotovilo serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 22 dni po infuziji.

Imunomodulacija pri:

Primarna imunska trombocitopenija

Na voljo sta dva alternativna režima zdravljenja:

- odmerek 0,8–1 g/kg 1 dan; ta odmerek lahko ponovite enkrat v roku 3 dni,
- odmerek 0,4 g/kg na dan 2-5 dni. Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain-Barréjev sindrom

0,4 g/kg/dan v obdobju 5 dni (odmerjanje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni).

Kawasakijev sindrom

Odmerek 2,0 g/kg dajte kot enojni odmerek. Bolnike morate sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerki: 1 g/kg, v obdobju 1–2 zaporednih dni vsake 3 tedne.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu. Če po 6 mesecih ni opaznega učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, mora zdravnik na osnovi bolnikovega odziva in vzdrževanja odziva presoditi, ali je primerno dolgotrajno zdravljenje. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na individualni potek bolezni.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsake 2-4 tedne ali 2 g/kg vsakih 4-8 tednov.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu. Če po 6 mesecih ni opaznega učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, mora zdravnik na osnovi bolnikovega odziva in vzdrževanja odziva presoditi, ali je primerno dolgotrajno zdravljenje. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na individualni potek bolezni.

Priporočljivi odmerki so povzeti v naslednji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
<u>Nadomestno zdravljenje:</u>		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4-0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2-0,8 g/kg	vsake 3-4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot so opredeljene v poglavju 4.1)	0,2-0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
<u>Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej:</u>		
Profilaksa po izpostavljenosti pri dovezetnih bolnikih	0,4 g/kg	Čimprej (znotraj 6 dni), možna je enkratna ponovitev po 2 tednih za vzdrževanje serumske koncentracije protiteles proti ošpicam > 240 mi.e./ml.
Profilaksa po izpostavljenosti pri bolnikih s PID/SID	0,4 g/kg	Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju se daje kot dodaten odmerek znotraj 6 dni po izpostavljenosti.
Profilaksa pred izpostavljenostjo pri bolnikih s PID/SID	0,53 g/kg	Če bolnik prejme vzdrževalni odmerek manj kot 0,53 g/kg vsake 3 - 4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na vsaj 0,53 g/kg.
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8-1 g/kg ali 0,4 g/kg/dan	1. dan, možna ponovitev odmerjanja enkrat v 3 dneh 2-5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijev sindrom	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni vsake 3 tedne, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 1-2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni vsake 2-4 tedne vsakih 4-8 tednov, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni

Pediatrična populacija

Zdravilo Flebogamma DIF 100 mg/ml je kontraindicirano pri otrocih, starih od 0 do 2 leti (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (2–18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj se za posamezno indikacijo določa glede na telesno maso in ga je treba prilagajati glede na klinični izid zgoraj omenjenih stanj.

Okvara jeter

Ni dokazov, da je potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Brez prilagoditve odmerka, razen če je ta klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Starostniki

Brez prilagoditve odmerka, razen če je ta klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Flebogamma DIF 100 mg/ml infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 0,01 ml/kg/min prvih trideset minut. Glejte poglavje 4.4. V primeru neželenega učinka je treba upočasniti ali prekiniti infundiranje. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, povečajte hitrost infundiranja na 0,02 ml/kg/min v naslednjih 30 minutah. Če bolnik infundiranje še naprej dobro prenaša, povečajte hitrost infundiranja na 0,04 ml/kg/min v naslednjih 30 minutah. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, lahko dodatno povečujete hitrost infundiranja v korakih po 0,02 ml/kg/min v 30-minutnih presledkih, do največ 0,08 ml/kg/min.

Poročali so, da se pogostnost neželenih učinkov i.v. Ig povečuje s hitrostjo infundiranja. Pri začetnih infuzijah mora biti infundiranje počasno. Če neželenih učinkov ni, se lahko hitrost infundiranja pri nadaljnjih infuzijah počasi povečuje do največje hitrosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, je priporočljivo zmanjšati hitrost infundiranja pri nadaljnjih infuzijah in omejiti največjo hitrost na 0,04 ml/kg/min ali uporabiti i.v. Ig v koncentraciji 5 % (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (humane imunoglobuline) ali katero koli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Dedna intoleranca za fruktozo (glejte poglavje 4.4).

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (starih od 0–2 leti) morda še ni bila postavljena diagnoza dedne intolerance za fruktozo (HFI - *hereditary fructose intolerance*), ki je lahko smrtna, zato ne smejo prejemati tega zdravila.

Bolniki s selektivno pomanjkljivostjo IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravila, ki vsebuje IgA, povzroči anafilaksijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sorbitol

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba natančno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi za uporabo

Morebitnim zapletom se pogosto lahko izognete tako, da zagotovite:

- da bolniki niso občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo prvokrat dajete počasi (z začetno hitrostjo 0,01 ml/kg/min)
- skrbno spremljanje bolnikov ves čas trajanja infuzije, da bi ugotovili morebitne simptome. Zlasti pa morate bolnike, ki humani polispecifični imunoglobulin prejema prvič, bolnike, pri katerih opravljate prehod z drugega zdravila z i.v. Ig, ali pa bolnike, pri katerih je od predhodnega infundiranja preteklo veliko časa, med prvim infundiranjem in še eno uro po prvem infundiranju spremljati v nadzorovanem zdravstvenem okolju, da bi ugotovili znake morebitnih neželenih učinkov in zagotovili, da je nujno zdravljenje možno takoj, če se pojavijo težave. Vse ostale bolnike pa nadzorujte vsaj še 20 minut po infundiranju.

Pri vseh bolnikih je za uporabo i.v. Ig potrebna:

- ustrezna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig
- spremljanje količine izločenega urina
- spremljanje ravni kreatinina v serumu
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenega učinka je treba upočasniti ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka.

Reakcije, povezane z infuzijo

Določeni neželeni učinki, kot so npr. glavobol, rdečica, mrzlica, mialgija, sopenje, tahikardija, bolečine v križu, navzea in nizek krvni tlak, so lahko povezane s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja v poglavju 4.2 se je treba natančno držati. Bolnike je treba ves čas infundiranja natančno spremljati in skrbno opazovati glede kakršnih koli simptomov.

Neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- pri bolnikih, ki humani normalni imunoglobulin prejema prvič, ali v redkih primerih, ko bolniki zamenjajo zdravilo s humanim normalnim imunoglobulinom ali ko je od prejšnjega infundiranja preteklo veliko časa,
- pri bolnikih z aktivno okužbo ali osnovnim kroničnim vnetjem.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksija se lahko razvije pri bolnikih:

- z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesa proti IgA,
- ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim normalnim imunoglobulinom.

Če se pojavi šok, ga je treba zdraviti po standardnih metodah zdravljenja šoka.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi, da je uporaba i.v. Ig povezana s trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebralni vaskularni insult (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, za katere domnevajo, da so povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi dovajanja velike količine imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Bodite pozorni, ko i.v. Ig predpisujete in infundirate bolnikom s čezmerno telesno maso in bolnikom, pri katerih obstajajo dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilna obolenja ali trombotične epizode v anamnezi, bolniki s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, bolniki z dolgo dobo imobilizacije, bolniki z resno hipovolemijo in bolnikov z boleznimi, ki povečujejo viskoznost krvi).

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za trombembolične neželene učinke, je treba zdravila z i.v. Ig dajati pri najmanjši hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna ledvična odpoved

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so ugotovili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, čezmerna telesna masa, sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili ali starost nad 65 let.

Še posebej pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da lahko imajo povečano tveganje za razvoj akutne ledvične odpovedi, je treba parametre delovanja ledvic oceniti pred infundiranjem i.v. Ig in zatem v ustreznih intervalih. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za akutno ledvično odpoved, je treba i.v. Ig dajati pri najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru ledvične okvare je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z i.v. Ig.

Čeprav so poročali, da sta zmanjšano delovanje ledvic in akutna odpoved ledvic povezana z uporabo številnih zdravil z i.v. Ig z dovoljenjem za promet, ki vsebujejo različne pomožne snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so zdravila s saharozo kot stabilizatorjem odgovorna za nesorazmerno velik delež celotnega števila poročil. Pri bolnikih s tveganjem premislite o uporabi zdravil z i.v. Ig, ki ne vsebujejo teh pomožnih snovi. Zdravilo Flebogamma DIF ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS – Aseptic meningitis syndrome)

V povezavi z zdravljenjem z zdravili z i.v. Ig so opisali pojav AMS. Sindrom ponavadi nastopi v več urah do 2 dneh po zdravljenju z zdravili z i.v. Ig. Študije likvorja (CSF - cerebrospinal fluid) so pogosto pozitivne s pleocitozo do več tisoč celic na mm³, zlasti iz granulocitne linije, in zvišanimi ravnmi beljakovin do več sto mg/dl. AMS se lahko pojavi pogosteje v povezavi z velikimi odmerki (2 g/kg) zdravil z i.v. Ig.

Pri bolnikih s tovrstnimi znaki in simptomi je treba opraviti temeljit nevrološki pregled, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izključijo drugi vzroki meningitisa.

Po prekinitvi zdravljenja z i.v. Ig je po več dneh prišlo do remisije AMS brez posledic.

Hemolitična anemija

Zdravila z i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa krvne skupine, ki lahko delujejo kot hemolizini in sprožijo vezavo imunoglobulinov na eritrocite (RBC - red blood cells) *in vivo*, kar povzroči pozitivno neposredno antiglobulinsko reakcijo (Coombov test) in redko hemolizo. Hemolitična anemija se lahko pojavi po zdravljenju z zdravili z i.v. Ig zaradi okrepljene sekvenciacije RBC, zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z i.v. Ig spremljati klinične znake in simptome hemolize (glejte poglavje 4.8.).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem znižanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, ki je bila včasih resna. To se ponavadi pojavi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7-14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so poročali o nekaj primerih akutnega nekardiogenega pljučnega edema [s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI - transfusion related acute lung injury)]. Za TRALI so značilne resna hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se ponavadi razvijejo med infundiranjem ali do 6 ur po njem, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede neželenih učinkov na pljuča in ob njihovem pojavu infundiranje takoj prekiniti. TRALI je potencialno življenjsko nevarno stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulina lahko začasni porast različnih pasivno prenesenih protiteles v krvi bolnika povzroči lažno pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasivno prenašanje protiteles proti antigenom eritrocitov, npr. A, B in D, lahko izzove motnje pri nekaterih seroloških preiskavah za protitelesa proti eritrocitom, na primer na direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombov test).

Prenosljivi povzročitelji bolezni

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, ki so bila pripravljena iz človeške krvi ali plazme, so med drugim izbor darovalcev, presejanje posameznih enot darovane krvi in združene plazme na specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, ki so pripravljena iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge patogene.

Ti ukrepi so učinkoviti pri virusih z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV) ter pri virusih brez ovojnice virusu hepatitisa A (HAV) in parvovirusu B19.

Obstajajo pomirjujoče klinične izkušnje, ki kažejo, da se hepatitis A in parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, prav tako domnevajo, da vsebnost protiteles v veliki meri prispeva k varnosti pred virusi.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko bolniku daste zdravilo Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da tako ohranite sledljivost med bolnikom in serijo zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 7,35 mg natrija na 100 ml, kar je enako 0,37 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet je nakazala večjo pogostnost infuzij, povezanih z neželenimi učinki, ki bi bili lahko povezani z zdravilom, pri zdravilu Flebogamma DIF 100 mg/ml kot pri zdravilu Flebogamma DIF 50 mg/ml (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Kadar dajemo zdravilo Flebogamma DIF pediatričnim bolnikom, je priporočljivo spremljati bolnikove vitalne znake.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJena virusna cepiva

Uporaba imunoglobulina lahko za najmanj 6 tednov pa vse do 3 mesecev zmanjša učinkovitost cepiv z živim oslABLJenim virusom, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam. Po uporabi tega zdravila morajo preteči 3 meseci, preden bolnika cepite z živim oslABLJenim virusnim cepivom. V primeru ošpic lahko zmanjšanje učinkovitosti traja tudi do 1 leta. Zato se mora pri bolnikih, ki bodo prejeli cepivo proti ošpicam, preveriti prisotnost protiteles.

Diuretiki henlejeve zanke

Treba se je izogniti sočasni uporabi diuretikov henlejeve zanke.

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da se bodo iste interakcije, ki so omenjene pri odraslih, pojavile tudi pri pediatrični populaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih varnosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo niso ugotavljali in ga je zato treba pri nosečnicah uporabljati previdno. Dokazano je bilo, da zdravila z i.v. Ig prehajajo skozi posteljico, in sicer do tega pojava izraziteje prihaja v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z imunoglobulini ne kažejo škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali plod ter novorojenca.

Dojenje

Varnost tega zdravila za uporabo pri doječih materah v kontroliranih kliničnih preskusih ni bila dokazana, zato se ga sme doječim materam dajati le previdno. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na sposobnost vožnje in upravljanja strojev lahko vplivajo neželeni učinki, povezani z zdravilom Flebogamma DIF, kot je omotica. Bolniki, ki imajo med zdravljenjem neželene učinke, naj počakajo, da minejo, preden spet vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki jih povzročijo humani normalni imunoglobulini (navedeni po padajoči pogostnosti), zajemajo (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotico, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artralgijo, nizek krvni tlak ter zmerno bolečino v ledvenem delu hrbta,

- reverzibilne hemolitične reakcije, še posebej pri bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB, ter (redko) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija,
- (redko) nenaden padec krvnega tlaka in v osamljenih primerih anafilaktični šok, tudi v primerih, ko bolnik ni kazal preobčutljivosti na predhodno dajanje zdravila,
- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom - neznana pogostnost),
- (zelo redko) trombembolične dogodke, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoke venske tromboze,
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa,
- primere zvišane ravni kreatinina v serumu in/ali akutne odpovedi ledvic,
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI).

Za informacije o varnosti v zvezi s prenosljivimi povzročitelji bolezni glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih so opazili povečanje pogostnosti neželenih učinkov, ki je verjetno povezano s povečano hitrostjo infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Spodnja preglednica temelji na podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme (SOC in raven prednostnih izrazov).

Pogostnost neželenih učinkov je določena z naslednjimi merili:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vir zbirke podatkov o varnosti iz kliničnih preskušanj in študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet pri skupno 160 bolnikih, izpostavljenih zdravilu Flebogamma DIF 100 mg/ml (s skupno 915 infuzijami)

Razvrstitev po organskem sistemu (SOC) MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Infekcijske in parazitske bolezni	aseptični meningitis	občasni	občasni
	okužba sečil	občasni	občasni
	gripa	občasni	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	bicitopenija	občasni	občasni
	levkopenija	občasni	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti	občasni
Presnovne in prehranske motnje	izguba teka	občasni	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	občasni
	nemirnost	občasni	občasni
Bolezni živčevja	sinkopa	občasni	občasni
	radikulopatija	občasni	občasni
	glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti
	tremor	pogosti	občasni
	omotica	pogosti	občasni

Razvrstitev po organskem sistemu (SOC) MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Očesne bolezni	makulopatija	občasni	občasni
	zamegljen vid	občasni	občasni
	konjunktivitis	občasni	občasni
	fotofobija	pogosti	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti	občasni
	bolečina v ušesu	občasni	občasni
Srčne bolezni	cianoza	občasni	občasni
	tahikardija	pogosti	pogosti
Žilne bolezni	tromboza	občasni	občasni
	limfedem	občasni	občasni
	hipertenzija	pogosti	občasni
	diastolična hipertenzija	pogosti	občasni
	sistolična hipertenzija	občasni	občasni
	hipotenzija	pogosti	pogosti
	hematom	občasni	občasni
	rdečica	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni	občasni
	epistaksa	občasni	občasni
	bolečina v sinusih	občasni	občasni
	sindrom kašlja zgornjih dihal	občasni	občasni
	zamašen nos	občasni	občasni
	sopenje	pogosti	občasni
Bolezni prebavil	driska	pogosti	občasni
	hematemeza	občasni	občasni
	bruhanje	pogosti	pogosti
	bolečine v zgornjem delu trebuha	pogosti	občasni
	bolečine v trebuhu	pogosti	občasni
	neugodje v trebuhu	občasni	občasni
	abdominalna distenzija	občasni	občasni
	navzea	zelo pogosti	pogosti
	flatulenca	pogosti	občasni
	suha usta	občasni	občasni
Bolezni kože in podkožja	ekhimoza	občasni	občasni
	purpura	občasni	občasni
	pruritus	pogosti	občasni
	izpuščaj	pogosti	občasni
	eritem	občasni	občasni
	palmarni eritem	občasni	občasni
	akne	občasni	občasni
	hiperhidroza	občasni	občasni
	alopecija	občasni	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni	občasni
	mialgija	pogosti	pogosti
	bolečine v hrbtu	pogosti	pogosti
	bolečine v vratu	pogosti	občasni
	bolečine v okončinah	pogosti	občasni
	mišično-skeletno neugodje	občasni	občasni
	neugodje v okončinah	pogosti	občasni
	krči v mišicah	pogosti	občasni
	napetost mišic	pogosti	občasni

Razvrstitev po organskem sistemu (SOC) MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi	občasni	občasni
	pireksija	zelo pogosti	pogosti
	bolečine v prsnem košu	pogosti	občasni
	neugodje v prsnem košu	pogosti	občasni
	periferni edem	pogosti	občasni
	mrzlica	pogosti	pogosti
	okorelost	zelo pogosti	pogosti
	splošno slabo počutje	pogosti	občasni
	občutek hladu	pogosti	občasni
	utrujenost	pogosti	občasni
	poslabšanje splošnega telesnega zdravja	občasni	občasni
	bolečina	pogosti	občasni
	občutek živčnosti	občasni	občasni
	reakcija na mestu infundiranja	pogosti	občasni
	eritem na mestu infundiranja,	občasni	občasni
bolečina na mestu infundiranja	občasni	občasni	
Preiskave	zmanjšana koncentracija hemoglobina	občasni	občasni
	zvišana telesna temperatura	pogosti	pogosti
	zvišan srčni utrip	pogosti	občasni
	zvišan krvni tlak	pogosti	občasni
	zvišan sistolični krvni tlak	pogosti	občasni
	znižan srčni utrip	občasni	občasni
	zvišan diastolični krvni tlak	pogosti	občasni
	znižan sistolični krvni tlak	občasni	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	povečano število retikulocitov	občasni	občasni
	modrica	pogosti	občasni
	reakcija, povezana z infuzijo	občasni	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali po odobritvi obeh koncentracij zdravila, so bili bolečina v prsih, napadi rdečice, zvišanje in znižanje krvnega tlaka, splošno slabo počutje, dispneja, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura, bolečina v hrbtu, glavobol in mrzlica.

Pediatrična populacija

Ovrednotili so rezultate varnosti pri 4 pediatričnih bolnikih (starih ≤ 17 let), ki so sodelovali v študiji PID, in rezultate pri 13 otrocih (starih od 3 do 16 let), ki so sodelovali v študiji ITP. Ugotovili so, da je bil delež glavobola, mrzlice, zvišane telesne temperature, navzee, bruhanja, znižanega krvnega tlaka, zvečanja srčne frekvence in bolečine v hrbtu pri otrocih večji kot pri odraslih. Pri enem otroku, ne pa tudi pri odraslih, so poročali o cianozi. Ocenjevanje vitalnih znakov v kliničnih preskušanjih pediatrične populacije ni pokazalo nikakršnega vzorca klinično pomembnih sprememb.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko vodi do prevelike količine tekočine in hiperviskoznosti, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem, vključno z dojenčki, starejšimi bolniki in bolniki s srčnimi ali ledvičnimi okvarami (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Informacij o prevelikem odmerjanju zdravila Flebogamma DIF pri otrocih ni. Vendar pa lahko tako kot pri odraslih preveliko odmerjanje povzroči tekočinsko preobremenitev in hiperviskoznost, kot pri vseh intravensko danih imunoglobulinih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, humani polispecifični imunoglobulini za intravaskularno uporabo; oznaka ATC: J06BA02.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem okužb.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Običajno ga pripravijo iz združene plazme najmanj 1.000 darovalcev. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je izjemno podobna tisti pri naravni človeški plazmi.

Primerno odmerjanje tega zdravila lahko poviša nenormalno nizke ravni imunoglobulina G na normalne vrednosti.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, ki niso del nadomestnega zdravljenja, ni v celoti pojasnjen, vendar vključuje učinke imunomodulacije.

Z zdravilom Flebogamma DIF so izvedli tri klinična preskušanja, eno kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo (pri odraslih in pri otrocih, starih nad 6 let), in dve kot imunomodulacijo pri bolnikih z imunsko trombocitopenično purpuro (eno pri odraslih bolnikih, drugo pa pri odraslih in pri otrocih, starih od 3 do 16 let).

V študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, v katero je bilo vključenih 66 bolnikov, je bilo pri zdravilu Flebogamma DIF 100 mg/ml več (18,46 %, n=24/130) infuzij s potencialno povezanimi neželenimi učinki kot zdravilo Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). So se pa pri enem bolniku, zdravljemem z zdravilom Flebogamma DIF 100 mg/ml, pojavile epizode blagega glavobola pri vseh infuzijah, drug bolnik pa je imel 2 epizodi zvišane telesne temperature pri 2 infuzijah. Upoštevanja vredno je, da sta ta 2 bolnika prispevala k večji pogostnosti infuzij z reakcijami v tej skupini. V nobeni od teh dveh skupin ni bilo drugih bolnikov z več kot 1 infuzijo z neželenimi učinki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je po intravenski uporabi takoj in v celoti biološko uporaben v krvnem obtoku prejemnika.

Porazdelitev

Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilnimi tekočinami, po približno 3–5 dneh nastopi ravnovesje med znotrajžilnimi in zunajžilnimi razdelki.

Izločanje

Razpolovni čas zdravila Flebogamma DIF 100 mg/ml je od 34 do 37 dni. Ta razpolovni čas se lahko razlikuje glede na bolnika, še posebej pri primarni imunski pomanjkljivosti.

IgG in kompleksi z IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji ni pričakovati razlik v farmakokinetičnih lastnostih.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej (glejte reference)

Kliničnih študij pri dovezetnih bolnikih glede *profilakse ošpic pred izpostavljenostjo in po njej* niso izvedli.

Zdravilo Flebogamma DIF 100 mg/ml izpolnjuje minimalni prag specifikacije jakosti protiteles proti ošpicam 0,36 x standarda Centra za vrednotenje in raziskave bioloških zdravil (Center for Biologics Evaluation and Research - CBER). Odmerjanje temelji na farmakokinetičnih izračunih, ki upoštevajo telesno maso, volumen krvi in razpolovni čas imunoglobulinov. Ti izračuni predvidevajo:

- serumski titer po 13,5 dneh = 270 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg). To zagotavlja več kot dvakrat večjo varnostno rezervo kot zaščitni titer po SZO 120 mi.e./ml;
- serumski titer po 22 dneh ($t_{1/2}$) = 180 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg);
- serumski titer po 22 dneh ($t_{1/2}$) = 238,5 mi.e./ml (odmerek: 0,53 g/kg – profilaksa pred izpostavljenostjo).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku so izvedli na podganah in miših. V predkliničnih študijah z zdravilom Flebogamma DIF smrt ni nastopila niti pri odmerkih do 2.500 mg/kg. Prav tako v teh študijah niso potrdili pomembnih neželenih učinkov na respiratorni sistem, krvni obtok in centralni živčni sistem preiskanih živali, kar potrjuje varnost zdravila Flebogamma DIF.

Preizkusi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študije embrio-fetalne toksičnosti so zaradi indukcije nastanka protiteles in interferenc s protitelesi neizvedljivi. Študij učinkov zdravila na imunski sistem novorojenčkov niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

D-sorbitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, vključno z drugimi i.v. zdravili, ki vsebujejo Ig.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml, 100 ml ali 200 ml raztopine v vialah (steklo tipa II) z zamaškom (klorobutilna guma).

Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo (ne nad 30 °C).

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali blede rumena. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Uradna sprostitev serije:

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (0,5 g)****1. IME ZDRAVILA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 50 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (i.v. Ig), ki vsebuje vsaj 97 % IgG.
0,5 g/10 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/404/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (2,5 g, 5 g, 10 g in 20 g)****1. IME ZDRAVILA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 50 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (IVIg), ki vsebuje vsaj 97 % IgG.
Največja vsebnost IgA je 50 mikrogramov/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

D-sorbitol, voda za injekcije. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PISAVA V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI (5 g, 10 g in 20 g)****1. IME ZDRAVILA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 50 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (i.v. Ig), ki vsebuje vsaj 97 % IgG.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Da obesite, povlecite tukaj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PISAVA V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE (0,5 g in 2,5 g)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

Da obesite, povlecite tukaj.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (5 g, 10 g in 20 g)****1. IME ZDRAVILA**

Flebogamma DIF 100 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 100 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (i.v. Ig), ki vsebuje vsaj 97 % IgG.
Največja vsebnost IgA je 100 mikrogramov/ml.

5 g /50 ml

10 g /100 ml

20 g /200 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

D-sorbitol, voda za injekcije. Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PISAVA V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VIALI (5 g)

1. IME ZDRAVILA

Flebogamma DIF 100 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

5 g /50 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Da obesite, povlecite tukaj.
za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VIALI (10 g in 20 g)

1. IME ZDRAVILA

Flebogamma DIF 100 mg/ml raztopina za infundiranje
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 100 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (i.v. Ig), od tega vsaj 97 % IgG.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

D-sorbitol, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

10 g/100 ml

20 g/200 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Da obesite, povlecite tukaj
za intravensko uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PISAVA V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Flebogamma DIF 50 mg/ml raztopina za infundiranje humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Flebogamma DIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Flebogamma DIF
3. Kako uporabljati zdravilo Flebogamma DIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Flebogamma DIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Flebogamma DIF in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Flebogamma DIF

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje humani polispecifični imunoglobulin, visoko prečiščeno beljakovino, pridobljeno iz človeške plazme (dela krvi krvodajalcev). To zdravilo spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo intravenski imunoglobulini. Uporabljajo se za zdravljenje stanj, pri katerih obrambni sistem telesa proti boleznim ne deluje pravilno.

Za kaj uporabljamo zdravilo Flebogamma DIF

Zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (2–18 let), ki nimajo zadostnih protiteles (zdravilo Flebogamma DIF se uporablja kot nadomestno zdravljenje). Obstajata dve skupini:

- Bolniki s primarnimi sindromi imunske pomanjkljivosti, prirojenim pomanjkanjem protiteles (skupina 1),
- Bolniki s sekundarnimi sindromi imunske pomanjkljivosti (SID) z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem ter **potrjenim neuspehom specifičnega protitelesa (PSAF)*** ali serumsko ravnjo IgG <4 g/l (skupina 2).

*PSAF = neuspeh pri doseganju vsaj 2-kratnega zvišanja titra protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigenskimi cepivi.

Zdravljenje dovzetnih odraslih, otrok in mladostnikov (2-18 let), pri katerih aktivno cepljenje proti ošpicam ni indicirano ali ni priporočljivo.

Zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (2–18 let) z nekaterimi avtoimunskimi motnjami (imunomodulacija). Obstaja pet skupin:

- Primarna imunska trombocitopenija (ITP), pri kateri je število trombocitov v krvi močno zmanjšano. Trombociti so pomembni za strjevanje krvi, zmanjšanje števila trombocitov pa

lahko povzroči neželjeno krvavitev in modrice. To zdravilo se uporablja tudi pri bolnikih z velikim tveganjem krvavitve ali pred kirurškimi posegi za povečanje števila trombocitov.

- Guillain Barréjev sindrom, pri katerem imunski sistem poškoduje živce in ovira njihovo pravilno delovanje.
- Kawasakijev sindrom (v tem primeru se uporablja v kombinaciji z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino), otroška bolezen, pri kateri se v telesu povečajo krvne žile (arterije).
- Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP), redka in napredujoča bolezen, ki povzroča oslabeleost okončin, otopelost, bolečine in utrujenost.
- Multifokalna motorična nevropatija (MMN), redka bolezen, ki povzroča počasi napredujočo asimetrično oslabeleost okončin brez izgube zaznave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Flebogamma DIF

Ne uporabljajte zdravila Flebogamma DIF

- Če ste alergični na humani polispecifični imunoglobulin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če nimate dovolj imunoglobulinov vrste IgA v krvi ali imate protitelesa proti imunoglobulinom IgA.
- Če imate intoleranco za fruktozo, redko dedno bolezen, pri kateri ne nastaja encim za razgradnjo fruktoze. Pri dojenčkih in majhnih otrocih (starih od 0–2 leti) morda še ni bila postavljena diagnoza dedne intolerance za fruktozo, ki je lahko smrtna, zato ne smejo prejemati tega zdravila (glejte posebna opozorila o pomožnih snoveh na koncu tega poglavja).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Flebogamma DIF se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Določeni neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- v primeru velike hitrosti infundiranja.
- če prejemate zdravilo Flebogamma DIF prvič, če ste prešli z drugega zdravila, ki vsebuje humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig), ali je od predhodne infuzije preteklo veliko časa (npr. več tednov). Da bi lahko odkrili morebitne neželene učinke, vas bodo še eno uro po infuziji skrbno opazovali.

Alergijske reakcije so redke. Lahko se pojavijo zlasti, če nimate dovolj imunoglobulinov vrste IgA v krvi ali imate protitelesa proti imunoglobulinom IgA.

Bolniki z obstoječimi dejavniki tveganja

Obvestite svojega zdravnika, če imate katerokoli stanje in/ali bolezen, saj je potreben nadzor pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (nastajanje krvnih strdkov v krvi). Še posebej obvestite svojega zdravnika, če imate:

- sladkorno bolezen
- visok krvni tlak
- žilna obolenja ali trombozo
- čezmerno telesno maso
- zmanjšan volumen krvi

- bolezni, ki povečujejo viskoznost krvi
- starost nad 65 let

Bolniki z ledvičnimi težavami

Če imate bolezen ledvic in prejimate zdravilo Flebogamma DIF prvič, lahko pride do ledvičnih težav.

Zdravnik bo upošteval dejavnike tveganja pri vas in uvedel ukrepe, kot sta zmanjšanje hitrosti infundiranja ali prekinitev zdravljenja.

Učinki na krvne preiskave

Po uporabi zdravila Flebogamma DIF so lahko rezultati nekaterih krvnih preiskav (seroloških testov) nekaj časa moteni. Če imate po prejemu zdravila Flebogamma DIF preiskave krvi, obvestite osebo, ki kri analizira, ali svojega zdravnika, da ste prejeli omenjeno zdravilo.

Posebno varnostno opozorilo

Pri zdravilih, ki so izdelana iz človeške krvi ali plazme, je prenos okužbe na bolnike preprečen z več ukrepi. Med slednjimi so:

- skrben izbor darovalcev krvi in plazme, da je zagotovljena izključitev prenašalcev okužb,
- preiskovanje vsake darovane enote ter združene plazme za pokazatelje virusov/okužb,
- vključitev postopkov pri obdelovanju krvi ali plazme, ki lahko onemogočijo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, ki so pripravljena iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa okužbe. To velja za vse neznane ali nove viruse in druge vrste okužb.

Ti ukrepi so učinkoviti pri virusih z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in hepatitisa C, in pri virusih brez ovojnice hepatitisa A in parvovirusu B19.

Imunoglobulinov ne povezujejo z okužbami s hepatitisom A ali parvovirusom B19. Morda zato, ker protitelesa v zdravilu varujejo pred temi okužbami.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila (navedena na nalepki in škatli poleg oznake Lot), da tako vodite evidenco o uporabljenih serijah zdravila.

Otroci in mladostniki

Med infundiranjem zdravila Flebogamma DIF je treba opazovati vitalne znake (telesno temperaturo, krvni tlak, srčni utrip in frekvenco dihanja).

Druga zdravila in zdravilo Flebogamma DIF

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- Učinki na cepiva: zdravilo Flebogamma DIF lahko zmanjša učinkovitost določenih vrst cepiv (živih oslavljenih virusnih cepiv). V primeru cepiv proti rdečkam, mumpsu in noricam morajo po prejemanju tega zdravila preteči vsaj 3 meseci pred cepljenjem. Pri ošpicah mora preteči vsaj 1 leto.

- Med zdravljenjem z zdravilom Flebogamma DIF se morate izogibati sočasni uporabi zdravil, ki zvečajo izločanje vode iz vašega telesa (diuretiki henlejeve zanke).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bolniki lahko med zdravljenjem doživijo neželene učinke (na primer omotica ali slabost), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 7,35 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 100 ml. To je enako 0,37 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Flebogamma DIF

Zdravilo Flebogamma DIF se daje z injiciranjem v vene (intravenska uporaba). Infundiranje lahko opravite tudi sami, če sta vas bolnišnično osebje ali zdravstveni delavec v celoti podučila o uporabi. Infuzijo morate opraviti natanko tako, kot so vam pokazali, da preprečite vnos mikrobov. Nikoli ne opravljajte infuzije sami, vedno mora biti pri infundiranju prisoten zdravstveni delavec, ki ima izkušnje s pripravo zdravila, kaniliranjem, uporabo zdravila in spremljanjem neželenih učinkov.

Odmerek, ki ga boste dobili, bo odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Količino odmerka bo izračunal vaš zdravnik (glejte poglavje »Navodila za zdravstveno osebje« na koncu teh navodil za uporabo).

Na začetku infundiranja boste prejeli zdravilo Flebogamma DIF počasi (0,01–0,02 ml/kg/min). Odvisno od tega kako udobno se boste počutili, lahko zdravnik postopoma poveča hitrost infuzije (do 0,1 ml/kg/min).

Uporaba pri otrocih, starih 2 leti in več

Odmerjanje pri otrocih se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj bo zdravilo dano v odmerku, ki je odvisen od bolezni in telesne mase otroka.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Flebogamma DIF, kot bi smeli

Če ste dobili večji odmerek zdravila Flebogamma DIF, kot bi smeli, ste s tem lahko v svoje telo dobili preveč tekočine. To se lahko zgodi predvsem, če ste bolnik s tveganjem, npr. starejša oseba ali bolnik s težavami s srcem ali ledvicami. Takoj obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Flebogamma DIF

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta in upoštevajte navodila. Ne smejo vam dati dvojnega odmerka, če so vam pozabili dati prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri pripravkih z imunoglobulini so pri redkih in posameznih primerih poročali o naslednjih neželenih učinkih. **Brez odlašanja poiščite zdravniško pomoč, če med ali po infundiranju opazite katerega koli izmed spodaj navedenih neželenih učinkov:**

- Nenaden padec krvnega tlaka, v posameznih primerih pa anafilaktični šok (znaki so lahko med drugim izpuščaji, hipotenzija, palpitacije, sopenje, kašljanje, kihanje in težave z dihanjem), četudi pri predhodni uporabi niste imeli znakov preobčutljivosti.
- Primeri prehodnega neinfekcijskega meningitisa (znaki so lahko glavobol, strah pred svetlobo ali neprenašanje svetlobe, otrpel tilnik).
- Primeri prehodnega zmanjšanja števila rdečih krvničk v krvi (reverzibilna hemolitična anemija/hemoliza).
- Primeri prehodnih kožnih reakcij (neželeni učinki na vaši koži).
- Zvišanje ravni kreatinina v serumu (test, s katerim se izmeri delovanje ledvic) in/ali akutna odpoved ledvic (znaki so lahko bolečine v križu, utrujenost, zmanjšana količina urina).
- Trombembolični dogodki, kot so miokardni infarkt (občutek stiskanja okoli prsi in prehitrega utripanja srca), možganska kap (šibkost mišic obraza, rok ali nog, težave z govorjenjem ali razumevanjem govora drugih), pljučna embolija (kratka sapa, bolečine v prsih in utrujenost) in globoka venska tromboza (bolečina in otekanje okončine).
- Primeri s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI), ki povzroči hipoksijo (pomanjkanje kisika), dispnejo (oteženo dihanje), tahipnejo (pospešeno dihanje), cianozo (pomanjkanje kisika v krvi), zvišano telesno temperaturo in hipotenzijo.

Drugi neželeni učinki:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 infuzij):

- glavobol,
- vročina (zvišana telesna temperatura),
- tahikardija (pospešeno delovanje srca),
- hipotenzija.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 infuzij):

- bronhitis,
- nazofaringitis,
- omotica (potovalna bolezen),
- hipertenzija,
- zvišan krvni tlak,
- sopenje,
- produktiven kašelj,
- bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v zgornjem delu trebuha),
- driska,
- bruhanje,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- urtikarija,
- pruritus (srbenje),

- izpuščaj (na koži),
- bolečine v hrbtu,
- mialgija (bolečine v mišicah),
- artralgija (bolečine v sklepih),
- okorelost (občutek mrzlice) ali mrzlica,
- bolečina
- reakcija na mestu injiciranja,
- pozitiven Coombov test,
- znižan krvni tlak.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 infuzij):

- preobčutljivost,
- nenormalno vedenje,
- migrena,
- nihanja krvnega tlaka,
- rdečica (zardevanje),
- kašelj,
- astma,
- dispneja (oteženo dihanje),
- epistaksa (krvavitev iz nosu),
- občutek neugodja v nosu,
- bolečine v grlu,
- kontaktni dermatitis,
- hiperhidroza (prekomerno potenje),
- izpuščaj,
- krči v mišicah,
- bolečine v vratu,
- bolečine v okončinah,
- zastajanje urina,
- astenija (utrujenost),
- bolečine v prsnem košu,
- reakcije na mestu infundiranja (eritem, ekstravazacija, vnetje, bolečina),
- reakcije na mestu injiciranja (vključno z edemom, bolečino, pruritusom in oteklino na mestu injiciranja),
- periferni edem,
- zvišana alanin aminotransferaza (jetrna transaminaza),

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Opazili so, da je delež glavobola, vročine, zvečanega srčnega utripa in znižanega krvnega tlaka pri otrocih večji kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Flebogamma DIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in ovojnini poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je raztopina motna ali da je v njej oborina.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Flebogamma DIF

- Učinkovina je humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig). En ml vsebuje 50 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina, ki vsebuje vsaj 97 % IgG.

Ena viala z 10 ml vsebuje 0,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina
Ena viala s 50 ml vsebuje 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina
Ena viala s 100 ml vsebuje 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina
Ena viala z 200 ml vsebuje 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina
Ena viala s 400 ml vsebuje 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Odstotki podrazredov IgG znašajo približno 66,6 % IgG₁, 28,5 % IgG₂, 2,7 % IgG₃ in 2,2 % IgG₄. Vsebuje sledove IgA (manj kot 50 mikrogramov/ml).

- Drugi sestavini zdravila sta sorbitol in voda za injekcije (za nadaljnje informacije o sestavinah glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Flebogamma DIF in vsebina pakiranja

Flebogamma DIF je raztopina za infundiranje. Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali bledorumena.

Zdravilo Flebogamma DIF je na voljo v vialah po 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml in 20 g/400 ml.

Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (za dodatne informacije glejte poglavje 3):

Odmerjanje in način uporabe

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek bo morda treba prilagoditi posameznemu bolniku na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso. Naslednji režimi odmerjanja so dani kot smernice.

Priporočljivi odmerki so povzeti v naslednji razpredelnici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
Nadomestno zdravljenje:		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4-0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2-0,8 g/kg	vsake 3-4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti	0,2-0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej:		
Profilaksa po izpostavljenosti pri dovzetnih bolnikih	0,4 g/kg	Čimprej (znotraj 6 dni), možna je enkratna ponovitev po 2 tednih za vzdrževanje serumske koncentracije protiteles proti ošpicam > 240 mi.e./ml.
Profilaksa po izpostavljenosti pri bolnikih s PID/SID	0,4 g/kg	Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju se daje kot dodaten odmerek znotraj 6 dni po izpostavljenosti.

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
Profilaksa pred izpostavljenostjo pri bolnikih s PID/SID	0,53 g/kg	Če bolnik prejme vzdrževalni odmerek manj kot 0,53 g/kg vsake 3 - 4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na vsaj 0,53 g/kg.
Imunomodulacija:		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8-1 g/kg ali 0,4 g/kg/dan	1. dan, možna ponovitev odmerjanja enkrat v 3 dneh 2-5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijev sindrom	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni vsake 3 tedne razdeljeno na več odmerkov v obdobju 1-2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni vsake 2-4 tedne vsakih 4-8 tednov, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni

Zdravilo Flebogamma DIF infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 0,01–0,02 ml/kg/min prvih trideset minut. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, lahko hitrost postopoma povečate do maksimalno 0,1 ml/kg/min.

Znatno zvišanje srednje ravni trombocitov so dosegli pri kliničnem preskušanju pri bolnikih s kronično ITP (64.000/ μ l), čeprav niso dosegli normalnih ravni.

Pediatrična populacija

Odmerjanje se določa za posamezno indikacijo glede na telesno maso in se prilagaja glede na klinični izid, zato se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih.

Inkompatibilnosti

Zdravila Flebogamma DIF ne smete mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami, uporabiti se mora z ločeno intravensko cevko.

Posebni varnostni ukrepi

Sorbitol

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko bolniku daste zdravilo Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, saj tako ohranjate povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Navodila za ravnanje in odstranjevanje

Zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo (ne nad 30 °C).

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte zdravila Flebogamma DIF, če opazite, da je raztopina motna ali ima usedlino.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Flebogamma DIF 100 mg/ml raztopina za infundiranje humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Flebogamma DIF in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Flebogamma DIF
3. Kako uporabljati zdravilo Flebogamma DIF
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Flebogamma DIF
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Flebogamma DIF in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Flebogamma DIF

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje humani polispecifični imunoglobulin, visoko prečiščeno beljakovino, pridobljeno iz človeške plazme (dela krvi krvodajalcev). To zdravilo spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo intravenski imunoglobulini. Uporabljajo se za zdravljenje stanj, pri katerih obrambni sistem telesa proti boleznim ne deluje pravilno.

Za kaj uporabljamo zdravilo Flebogamma DIF

Zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (2–18 let), ki nimajo zadostnih protiteles (zdravilo Flebogamma DIF se uporablja kot nadomestno zdravljenje). Obstajata dve skupini:

- Bolniki s primarnimi sindromi imunske pomanjkljivosti, prirojenim pomanjkanjem protiteles (skupina 1),
- Bolniki s sekundarnimi sindromi imunske pomanjkljivosti (SID) z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem ter **potrjenim neuspehom specifičnega protitelesa (PSAF)*** ali serumsko ravnjo IgG <4 g/l (skupina 2).

*PSAF = neuspeh pri doseganju vsaj 2-kratnega zvišanja titra protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigenskimi cepivi.

Zdravljenje dovzetnih odraslih, otrok in mladostnikov (2-18 let), pri katerih aktivno cepljenje proti ošpicam ni indicirano ali ni priporočljivo.

Zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (2–18 let) z nekaterimi avtoimunskimi motnjami (imunomodulacija). Obstaja pet skupin:

- Primarna imunska trombocitopenija (ITP), pri kateri je število trombocitov v krvi močno zmanjšano. Trombociti so pomembni za strjevanje krvi, zmanjšanje števila trombocitov pa

lahko povzroči neželene krvavitve in modrice. To zdravilo se uporablja tudi pri bolnikih z velikim tveganjem krvavitve ali pred kirurškimi posegi za povečanje števila trombocitov.

- Guillain Barréjev sindrom, pri katerem imunski sistem poškoduje živce in ovira njihovo pravilno delovanje.
- Kawasakijev sindrom (v tem primeru se uporablja v kombinaciji z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino), otroška bolezen, pri kateri se v telesu povečajo krvne žile (arterije).
- Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP), redka in napredujoča bolezen, ki povzroča oslabeleost okončin, otopelost, bolečine in utrujenost.
- Multifokalna motorična nevropatija (MMN), redka bolezen, ki povzroča počasi napredujočo asimetrično oslabeleost okončin brez izgube zaznave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Flebogamma DIF

Ne uporabljajte zdravila Flebogamma DIF

- Če ste alergični na humani polispecifični imunoglobulin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če nimate dovolj imunoglobulinov vrste IgA v krvi ali imate protitelesa proti imunoglobulinom IgA.
- Če imate intoleranco za fruktozo, redko dedno bolezen, pri kateri ne nastaja encim za razgradnjo fruktoze. Pri dojenčkih in majhnih otrocih (starih od 0–2 leti) morda še ni bila postavljena diagnoza dedne intolerance za fruktozo ki je lahko smrtna, zato ne smejo prejemati tega zdravila (glejte posebna opozorila o pomožnih snoveh na koncu tega poglavja).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Flebogamma DIF se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Določeni neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- v primeru velike hitrosti infundiranja.
- če prejemate zdravilo Flebogamma DIF prvič, če ste prešli z drugega zdravila, ki vsebuje humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig), ali je od predhodne infuzije preteklo veliko časa (npr. več tednov). Da bi lahko odkrili morebitne neželene učinke, vas bodo še eno uro po infuziji skrbno opazovali.

Alergijske reakcije so redke. Lahko se pojavijo zlasti, če nimate dovolj imunoglobulinov vrste IgA v krvi ali imate protitelesa proti imunoglobulinom IgA.

Bolniki z obstoječimi dejavniki tveganja

Obvestite svojega zdravnika, če imate katerokoli stanje in/ali bolezen, saj je potreben nadzor pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (nastajanje krvnih strdkov v krvi). Še posebej obvestite svojega zdravnika, če imate:

- sladkorno bolezen
- visok krvni tlak
- žilna obolenja ali trombozo
- čezmerno telesno maso
- zmanjšan volumen krvi

- bolezni, ki povečujejo viskoznost krvi
- starost nad 65 let

Bolniki z ledvičnimi težavami

Če imate bolezen ledvic in prejemate zdravilo Flebogamma DIF prvič, lahko pride do ledvičnih težav.

Zdravnik bo upošteval dejavnike tveganja pri vas in uvedel ukrepe, kot sta zmanjšanje hitrosti infundiranja ali prekinitev zdravljenja.

Učinki na krvne preiskave

Po uporabi zdravila Flebogamma DIF so lahko rezultati nekaterih krvnih preiskav (seroloških testov) nekaj časa moteni. Če imate po prejemu zdravila Flebogamma DIF preiskave krvi, obvestite osebo, ki kri analizira ali svojega zdravnika, da ste prejeli omenjeno zdravilo.

Posebno varnostno opozorilo

Pri zdravilih, ki so izdelana iz človeške krvi ali plazme, je prenos okužbe na bolnike preprečen z več ukrepi. Med slednjimi so:

- skrben izbor darovalcev krvi in plazme, da je zagotovljena izključitev prenašalcev okužb,
- preiskovanje vsake darovane enote ter združene plazme za pokazatelje virusov/okužb,
- vključitev postopkov pri obdelovanju krvi ali plazme, ki lahko onemogočijo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, ki so pripravljena iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa okužbe. To velja za vse neznane ali nove viruse in druge vrste okužb.

Ti ukrepi so učinkoviti pri virusih z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in hepatitisa C, in pri virusih brez ovojnice hepatitisa A in parvovirusu B19.

Imunoglobulinov ne povezujejo z okužbami s hepatitisom A ali parvovirusom B19. Morda zato, ker protitelesa v zdravilu varujejo pred temi okužbami.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila (navedena na nalepki in škatli poleg oznake Lot), da tako vodite evidenco o uporabljenih serijah zdravila.

Otroci in mladostniki

Med infundiranjem zdravila Flebogamma DIF je treba opazovati vitalne znake (telesno temperaturo, krvni tlak, srčni utrip in frekvenco dihanja).

Druga zdravila in zdravilo Flebogamma DIF

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- Učinki na cepiva: zdravilo Flebogamma DIF lahko zmanjša učinkovitost določenih vrst cepiv (živih oslabljenih virusnih cepiv). V primeru cepiv proti rdečkam, mumpsu in noricam morajo po prejemanju tega zdravila preteči vsaj 3 meseci pred cepljenjem. Pri ošpicah mora preteči vsaj 1 leto.

- Med zdravljenjem z zdravilom Flebogamma DIF se morate izogibati sočasni uporabi zdravil, ki zvečajo izločanje vode iz vašega telesa (diuretiki henlejeve zanke).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bolniki lahko med zdravljenjem doživijo neželene učinke (na primer omotica ali slabost), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Flebogamma DIF vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 7,35 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 100 ml. To je enako 0,37 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Flebogamma DIF

Zdravilo Flebogamma DIF se daje z injiciranjem v vene (intravenska uporaba). Infundiranje lahko opravite tudi sami, če sta vas bolnišnično osebje ali zdravstveni delavec v celoti podučila o uporabi. Infuzijo morate opraviti natanko tako, kot so vam pokazali, da preprečite vnos mikrobov. Nikoli ne opravljajte infuzije sami, vedno mora biti pri infundiranju prisoten zdravstveni delavec, ki ima izkušnje s pripravo zdravila, kaniliranjem, uporabo zdravila in spremljanjem neželenih učinkov.

Odmerek, ki ga boste dobili, bo odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Količino odmerka bo izračunal vaš zdravnik (glejte poglavje »Navodila za zdravstveno osebje« na koncu teh navodil za uporabo).

Na začetku infundiranja boste prejeli zdravilo Flebogamma DIF počasi (0,01 ml/kg/min). Odvisno od tega, kako udobno se boste počutili, lahko zdravnik postopoma poveča hitrost infuzije (do 0,08 ml/kg/min).

Uporaba pri otrocih, starih 2 leti in več

Odmerjanje pri otrocih se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj bo zdravilo dano v odmerku, ki je odvisen od bolezni in telesne mase otroka.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Flebogamma DIF, kot bi smeli

Če ste dobili večji odmerek zdravila Flebogamma DIF, kot bi smeli, ste s tem lahko v svoje telo dobili preveč tekočine. To se lahko zgodi predvsem, če ste bolnik s tveganjem, npr. starejša oseba ali bolnik s težavami s srcem ali ledvicami. Takoj obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Flebogamma DIF

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta in upoštevajte navodila. Ne smejo vam dati dvojnega odmerka, če so vam pozabili dati prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri pripravkih z imunoglobulini so pri redkih in posameznih primerih poročali o naslednjih neželenih učinkih. **Brez odlašanja poiščite zdravniško pomoč, če med ali po infundiranju opazite katerega koli izmed spodaj navedenih neželenih učinkov:**

- Nenaden padec krvnega tlaka, v posameznih primerih pa anafilaktični šok (znaki so lahko med drugim izpuščaji, hipotenzija, palpitacije, sopenje, kašljanje, kihanje in težave z dihanjem), četudi pri predhodni uporabi niste imeli znakov preobčutljivosti.
- Primeri prehodnega neinfekcijskega meningitisa (znaki so lahko glavobol, strah pred svetlobo ali neprenašanje svetlobe, otrpel tilnik).
- Primeri prehodnega zmanjšanja števila rdečih krvničk v krvi (reverzibilna hemolitična anemija/hemoliza).
- Primeri prehodnih kožnih reakcij (neželeni učinki na vaši koži).
- Zvišanje ravni kreatinina v serumu (test, s katerim se izmeri delovanje ledvic) in/ali akutna odpoved ledvic (znaki so lahko bolečine v križu, utrujenost, zmanjšana količina urina).
- Trombembolični dogodki, kot so miokardni infarkt (občutek stiskanja okoli prsi in prehitrega utripanja srca), možganska kap (šibkost mišic obraza, rok ali nog, težave z govorjenjem ali razumevanjem govornice drugih), pljučna embolija (kratka sapa, bolečine v prsih in utrujenost) in globoka venska tromboza (bolečina in otekanje okončine).
- Primeri s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI), ki povzroči hipoksijo (pomanjkanje kisika), dispnejo (oteženo dihanje), tahipnejo (pospešeno dihanje), cianozo (pomanjkanje kisika v krvi), zvišano telesno temperaturo in hipotenzijo.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 infuzij):

- glavobol.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 infuzij):

- tahikardija (pospešeno delovanje srca),
- hipotenzija (nizek krvni tlak),
- vročina (zvišana telesna temperatura),
- okorelost (občutek mrzlice) ali mrzlica,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- bolečina v hrbtu,
- mialgija (bolečine v mišicah).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 infuzij):

- preobčutljivost,
- influenza (gripa),
- omotica (potovalna bolezen),
- tremor (tresenje),
- fotofobija (pretirana občutljivost na svetlobo),
- vrtoglavica,
- hipertenzija (visok krvni tlak),

- sopenje,
- bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v zgornjem delu trebuha),
- driska,
- flatulenca (napenjanje),
- pruritus (srbenje),
- izpuščaj,
- občutek neugodja v okončinah,
- krči v mišicah in napetost mišic,
- bolečine v vratu,
- bolečine v okončinah,
- neugodje/bolečine v prsnem košu,
- utrujenost,
- občutek hladu,
- splošno slabo počutje,
- periferni edem,
- povečan srčni utrip,
- modrica,
- okužba sečil,
- aseptični meningitis (neinfekcijski meningitis),
- zmanjšano število eritrocitov in levkocitov,
- anoreksija (izguba teka),
- nespečnost,
- radikularni sindrom (bolečine v vratu in hrbtu in drugi simptomi, kot so otopelost, mravljinčenje ter šibkost rok in nog),
- vazovagalna sinkopa (začasna izguba zavesti),
- konjunktivitis (vnetje očesne veznice),
- makulopatija (bolezen makule oziroma pege v očesni mrežnici),
- zamegljen vid,
- bolečina v ušesu,
- cianoza (modrikasta obarvanost kože),
- zvišan ali znižan krvni tlak,
- napadi rdečice (zardevanje),
- hematoma,
- tromboza,
- limfedem,
- dispneja (oteženo dihanje),
- epistaksa (krvavitev iz nosu),
- postnazalni izcedek (pretirano izločanje sluzi iz nosa),
- bolečine v sinusih,
- sindrom kašlja zgornjih dihal,
- občutek neugodja v trebuhu in napihnjenost trebuha (abdominalna distenzija),
- suha usta,
- hematemeza (bruhanje krvi),
- akne,
- alopecija (izpadanje las),
- hiperhidroza (prekomerno potenje),
- ekhimoza (veliki kožni hematomi),
- eritem (rdečica kože),
- artralgiya (bolečine v sklepih),
- občutek neugodja v mišicah in kosteh,
- reakcije, povezane z infundiranjem, in reakcije na mestu infundiranja (vključno z eritemom na mestu infundiranja in bolečino na mestu infundiranja),
- občutek živčnosti,
- bolezen, podobna gripi,
- poslabšanje splošnega telesnega zdravja,
- zmanjšanje koncentracije hemoglobina,
- povečano število retikulocitov,

- znižanje srčnega utripa.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Opazili so, da je delež glavobola, mrzlice, zvišane telesne temperature, navzee, bruhanja, znižanega krvnega tlaka, zvečanega srčnega utripa in bolečin v hrbtu pri otrocih večji kot pri odraslih. O cianozi (pomanjkanju kisika v krvi) so poročali pri enem otroku, pri odraslih pa ne.

Neželene učinke je možno zmanjšati s prehodom na zdravilo Flebogamma DIF 50 mg/ml. V primeru zvečanih neželenih učinkov se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Flebogamma DIF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in ovojnini poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Zdravila Flebogamma DIF ne uporabljajte, če opazite, da je raztopina motna ali da je v njej oborina.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Flebogamma DIF

- Učinkovina je humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig). En ml vsebuje 100 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina, ki vsebuje vsaj 97 % IgG.

Ena viala s 50 ml vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala s 100 ml vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala s 200 ml vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Odstotki podrazredov IgG znašajo približno 66,6 % IgG₁, 27,9 % IgG₂, 3,0 % IgG₃ in 2,5 % IgG₄. Vsebuje sledove IgA (manj kot 100 µg/ml).

- Drugi sestavini zdravila sta sorbitol in voda za injekcije (za nadaljnje informacije o sestavinah glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Flebogamma DIF in vsebina pakiranja

Flebogamma DIF je raztopina za infundiranje. Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali bledorumena.

Zdravilo Flebogamma DIF je na voljo v vialah po 5 g/50 ml, 10 g/100 ml in 20 g/200 ml.

Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (za dodatne informacije glejte poglavje 3):

Odmerjanje in način uporabe

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek bo morda treba prilagoditi posameznemu bolniku na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso. Naslednji režimi odmerjanja so dani kot smernice.

Priporočljivi odmerki so povzeti v naslednji razpredelnici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
Nadomestno zdravljenje:		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4-0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2-0,8 g/kg	vsake 3-4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti	0,2-0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej:		
Profilaksa po izpostavljenosti pri dovezetnih bolnikih	0,4 g/kg	Čimprej (znotraj 6 dni), možna je enkratna ponovitev po 2 tednih za vzdrževanje serumske koncentracije protiteles proti ošpicam > 240 mi.e./ml.
Profilaksa po izpostavljenosti pri bolnikih s PID/SID	0,4 g/kg	Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju se daje kot dodaten odmerek znotraj 6 dni po izpostavljenosti.
Profilaksa pred izpostavljenostjo pri bolnikih s PID/SID	0,53 g/kg	Če bolnik prejme vzdrževalni odmerek manj kot 0,53 g/kg vsake 3 -4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na vsaj 0,53 g/kg.
Imunomodulacija:		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8-1 g/kg ali 0,4 g/kg/dan	1. dan, možna ponovitev odmerjanja enkrat v 3 dneh 2-5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijev sindrom	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni vsake 3 tedne razdeljeno na več odmerkov v obdobju 1-2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni vsake 2-4 tedne vsakih 4-8 tednov, razdeljeno na več odmerkov v obdobju 2-5 dni

Zdravilo Flebogamma DIF infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 0,01 ml/kg/min prvih trideset minut. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, povečajte hitrost infundiranja na 0,02 ml/kg/min v

naslednjih 30 minutah. Če bolnik infundiranje še naprej dobro prenaša, povečajte hitrost infundiranja na 0,04 ml/kg/min v naslednjih 30 minutah. Če bolnik infundiranje dobro prenaša, lahko dodatno povečujete hitrost infundiranja v korakih po 0,02 ml/kg/min v 30-minutnih presledkih, do največ 0,08 ml/kg/min.

Poročali so, da se pogostnost neželenih učinkov i.v. Ig povečuje s hitrostjo infundiranja. Pri začetnih infuzijah mora biti infundiranje počasno. Če neželenih učinkov ni, se lahko hitrost infundiranja pri nadaljnjih infuzijah počasi povečuje do največje hitrosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, je priporočljivo zmanjšati hitrost infundiranja pri nadaljnjih infuzijah in omejiti največjo hitrost na 0,04 ml/kg/min ali uporabiti i.v. Ig pri koncentraciji 5 %.

Pediatrična populacija

Odmerjanje se določa za posamezno indikacijo glede na telesno maso in se prilagaja glede na klinični izid, zato se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih.

Inkompatibilnosti

Zdravila Flebogamma DIF ne smete mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami, uporabiti se mora z ločeno intravensko cevko.

Posebni varnostni ukrepi

Sorbitol

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zelo priporočljivo je, da vsakič, ko bolniku daste zdravilo Flebogamma DIF, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, saj tako ohranjate povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Navodila za ravnanje in odstranjevanje

Zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo (ne nad 30 °C).

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte zdravila Flebogamma DIF, če opazite, da je raztopina motna ali ima usedlino.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.