

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin.....50 mg
(varav minst 97 % IgG)

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller: 0,5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 400 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Lägsta nivå av IgG mot mässling är 4,5 IE/ml.

Innehåller maximalt 50 mikrogram/ml IgA.

Tillverkad av humant plasma

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 50 mg D-sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller svagt opaliserande och färglös eller svagt gul.

Flebogamma DIF är isotoniskt med en osmolalitet från 240 till 370 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med bristande antikroppsproduktion.
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen **oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. PSAF** (*proven specific antibody failure*)* eller IgG-nivåer i serum < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner.

Mässlingsprofylax före/efter exponering för mottagliga vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) hos vilka aktiv immunisering är kontraindicerad eller inte rekommenderas.

Hänsyn ska också tas till officiella rekommendationer för intravenös användning av humant immunglobulin vid mässlingsprofylax före/efter exponering och aktiv immunisering.

Immunmodulering hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primär immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringssätt

IVIg-terapi ska initieras och monitoreras under övervakning av läkare med erfarenhet från behandling av sjukdomar i immunsystemet.

Dosering

Dosen och doseringen beror av indikationen.

Dosen kan behöva individualiseras för varje patient beroende på det kliniska svaret. Hos under- eller överviktiga patienter kan dosen beräknad efter kroppsvikt behöva justeras. Följande dosregim ges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller ligga inom det normala referensområdet för åldersgruppen. Det tar 3–6 månader från behandlingens inledande innan jämvikt (steady state för IgG-nivåerna) uppnås. Rekommenderad startdos är 0,4-0,8 g/kg givet en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var 3–4:e vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta IgG-värde på 6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state har uppnåtts varierar från 3–4 veckor.

Lägsta nivåer av IgG bör mätas och utvärderas tillsammans med infektionsincidensen. För att minska frekvensen bakterieinfektioner kan det vara nödvändigt att öka doseringen och rikta in sig på högre lägstannivåer.

Substitutionsterapi vid sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1)

Rekommenderad dos är 0,2–0,4 g/kg var 3–4:e vecka.

Lägsta nivåer av IgG bör mätas och utvärderas tillsammans med infektionsincidensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. Dosökning kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående infektion. Dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Profylax efter exponering

Om en mottaglig patient har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg som givits så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 2 veckor. Efter 2 veckor ska serumnivåerna kontrolleras och dokumenteras. Ytterligare en dos på 0,4 g/kg kan ges en gång efter 2 veckor, om det behövs för att bibehålla serumnivån > 240 mIE/ml.

Om en PID/SID-patient har exponerats för mässling och regelbundet får IVIg-infusioner, ska administrering av en extra dos IVIg så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering övervägas. En dos på 0,4 g/kg bör ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 2 veckor.

Profylax före exponering

Om en PID/SID-patient löper risk för framtida mässlingsexponering och får en IVIg-underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3–4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering vid följande tillstånd:

Primär immun trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg kroppsvikt dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg kroppsvikt dagligen i 2–5 dagar. Behandlingen kan upprepas om återfall inträffar.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag under 5 dagar (med möjlig upprepning av dosen vid återfall).

Kawasakis sjukdom

2,0 g/kg ska administreras som engångsdos. Patienten ska få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg fördelat över 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen effekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg var 2-4:e vecka eller 2 g/kg var 4-8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen effekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Infusionsintervall
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3-4:e vecka
Sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2-0,4 g/kg	var 3-4:e vecka
<u>Mässlingsprofylax före/efter exponering:</u>		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar. Kan eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla serumnivån av mässlingsantikroppar > 240 mIE/ml.
Profylax efter exponering hos PID/SID-patienter	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering.
Profylax före exponering hos PID/SID-patienter	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg.
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immun trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd var 2-4:e vecka var 4-8:e vecka i uppdelade doser under 2-5 dagar

Pediatrisk population

Flebogamma DIF 50 mg/ml är kontraindicerat till barn i åldern 0–2 år (se avsnitt 4.3).

Doseringen för barn och ungdomar (2–18 år) är inte annorlunda än för vuxna. Doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och måste justeras enligt det kliniska svaret för de ovannämnda indikationerna.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att dosen behöver justeras.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Flebogamma DIF 50 mg/ml ska infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,01-0,02 ml/kg/min under de första trettio minuterna. Se avsnitt 4.4. Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till högst 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4 och 6.1).

Hereditär fruktosintolerans (se avsnitt 4.4).

Spädbarn och små barn (0–2 år) har eventuellt ännu inte diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans (HIF), som kan vara dödligt. De får därför inte ges detta läkemedel.

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en IgA-innehållande produkt kan leda till anafylaktisk reaktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Sorbitol

Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och satsnummer tydligt noteras.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt administrera produkten långsamt med en inledande hastighet på 0,01–0,02 ml/kg/min

- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller när det har varit ett långt uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas i en kontrollerad vårdmiljö under den första infusionen och under den första timmen efter den första infusionen. Detta för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar och för att säkerställa att akutbehandling kan ges omedelbart om problem uppstår. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

För alla patienter krävs vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel före påbörjande av IVIg-infusionen
- övervakning av urinutsöndring
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loopdiuretika (se avsnitt 4.5).

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som behövs beror på biverkningens natur och svårighetsgrad.

Infusionsrelaterad reaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan vara relaterade till infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienterna måste övervakas noga och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionen.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienten som får humant normalt immunoglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när man byter humant normalt immunglobulinläkemedel eller om det har gått lång tid sedan den föregående infusionen
- hos patienter med aktiv infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter

- med ej detekterbart IgA som har IgA-antikroppar
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunoglobulin.

I händelse av chock ska standardbehandling mot chock sättas in.

Tromboembolism

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebral vaskulär olycka (inklusive slaganfall), lungembolism och djup ventrombos, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositeten genom det höga inflödet av immunglobulin hos patienter i riskzonen. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall med akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom befintlig njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidigt behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Njurparametrar ska analyseras före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha en möjlig ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter som löper risk för akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos. Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

Rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användning av många av de registrerade IVIg-produkterna innehållande hjälpämnen såsom sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabiliserare stod för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos patienter i riskzonen kan användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Flebogamma DIF innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Aseptisk meningitsyndrom (AMS)

AMS har rapporterats kunna uppträda efter IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligtvis inom några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska (CSF) är ofta positiva med pleocytos upp till flera tusen celler per mm³, främst av serien av granulocyter, och förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl. AMS kan inträffa oftare i samband med högdos (2 g/kg) IVIg-behandling.

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en grundlig neurologisk undersökning, inklusive analys av CSF, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom några dagar, utan komplikationer.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar, som kan verka som hemolysiner och *in vivo* inducera en beläggning av immunglobuliner på röda blodkroppar (RBC), vilket leder till en positiv direkt antiglobulinreaktion, (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas som en följd av IVIg-behandlingen på grund av ökad RBC-sekvestrering av . IVIg-mottagare ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hemolys. (Se avsnitt 4.8).

Neutropeni/leukopeni

Ett övergående sänkt neutrofilantal och/eller episoder med neutropeni, ibland allvarliga, har rapporterats efter behandling med IVIg-läkemedel. Detta inträffar vanligen inom timmar eller dagar efter administrering av IVIg och går spontant tillbaka inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Några rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury) har förekommit hos patienter som fått IVIg. TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtomen på TRALI utvecklas i typiska fall under eller inom 6 timmar efter en transfusion, oftast inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas avseende lungbiverkningar och IVIg-infusionen måste i sådana fall omedelbart stoppas. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Interferens med serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat av serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigen, t.ex. A, B och D kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för de icke höljeförsedda virusen hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Det är starkt rekommenderat att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Flebogamma DIF administreras till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 7,35 mg natrium per 100 ml, motsvarande 0,37 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Vid administrering av Flebogamma DIF till barn rekommenderas övervakning av patientens vitala tecken.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel bör ett tidsmellanrum på 3 månader förflyta innan vaccination med levande försvagat virus görs. Vad gäller mässling kan denna effektminskning kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrik population

Det kan förväntas att samma interaktioner som omnämns för vuxna även kan förekomma i den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor. IVIg produkter har visats passera placenta, med ökad omfattning under den tredje trimestern.

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditeten, hos fostret eller spädbarnet.

Amning

Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos ammande mödrar har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk. Inga negativa effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och hantera maskiner kan försämras av en del biverkningar, såsom yrsel, som förknippas med Flebogamma DIF. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa har försvunnit innan de framför fordon eller hanterar maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (i avtagande frekvens) är följande (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggsmärta
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B eller AB och (sällsynt) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (sällsynt) plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även om patienten inte visat tecken på överkänslighet vid tidigare administrering
- (sällsynt) övergående hudreaktioner (såsom kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (mycket sällsynt) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjd serumkreatininnivå och/eller händelser med akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Översiktstabell över biverkningar

Tabellen nedan är kategoriserad enligt MedDRA-systemets organklass (SOC and Preferred Term Level).

Frekvenser har utvärderats med hjälp av följande kriterier:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)

- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Källa: säkerhetsdatabas från kliniska prövningar samt säkerhetsstudier efter godkännandet hos totalt 128 patienter som exponerats för Flebogamma DIF 50 mg/ml (med totalt 1 318 infusioner)

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga	Sällsynta
Psykiska störningar	Onormalt beteende	Mindre vanliga	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän	Mindre vanliga	Sällsynta
	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	Vanliga
	Kardiovaskulär sjukdom	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga	Mindre vanliga
	Diastolisk hypertoni	Vanliga	Mindre vanliga
	Systolisk hypertoni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hypotoni	Vanliga	Vanliga
	Diastolisk hypotoni	Vanliga	Vanliga
	Blodtrycksfluktuationer	Mindre vanliga	Sällsynta
	Vallningar	Mindre vanliga	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkit	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga	Sällsynta
	Astma	Mindre vanliga	Sällsynta
	Epistaxis	Mindre vanliga	Sällsynta
	Hosta med slembildning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hosta	Mindre vanliga	Sällsynta
	Väsande andning	Vanliga	Mindre vanliga
	Laryngeal smärta	Mindre vanliga	Sällsynta
	Obehag från näsan	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga	Mindre vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Vanliga	Mindre vanliga
	Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Kliande hudutslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Kontaktdermatit	Mindre vanliga	Sällsynta
	Urtikaria	Vanliga	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hudutslag	Mindre vanliga	Sällsynta
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Ryggvärk	Vanliga	Mindre vanliga
	Nacksmärta	Mindre vanliga	Sällsynta
	Smärta i extremiteterna	Mindre vanliga	Sällsynta
	Muskelryckningar	Mindre vanliga	Sällsynta

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Njurar och urinvägar	Urinretention	Mindre vanliga	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrex	Mycket vanliga	Vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Sällsynta
	Perifert ödem	Mindre vanliga	Sällsynta
	Frossa	Vanliga	Mindre vanliga
	Frossbrytningar/skakningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Värk	Vanliga	Mindre vanliga
	Asteni	Mindre vanliga	Sällsynta
	Reaktion vid injektionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	Erytem vid infusionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Extravasering vid infusionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Klåda vid injektionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Inflammation vid infusionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Svullnad vid injektionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Ödem vid injektionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Smärta vid infusionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Smärta vid injektionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
Undersökningar	Ökat blodtryck	Mindre vanliga	Sällsynta
	Ökat systoliskt blodtryck	Vanliga	Mindre vanliga
	Sänkt systoliskt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ökad kroppstemperatur	Vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga	Sällsynta
	Positivt Coombs test	Vanliga	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

De mest rapporterade biverkningarna efter beviljande av godkännande för försäljning av båda styrkorna var bröstsmärta, vallningar, förhöjt och sänkt blodtryck, obehagskänsla, dyspné, illamående, kräkningar, pyrex, ryggsmärta, huvudvärk och frossbrytningar.

Pediatrisk population

Säkerhetsresultatet för 29 barnpatienter (≤ 17 år gamla) inkluderade i PID-studierna utvärderades. Andelen huvudvärk, pyrex, takykardi och hypotoni hos barn visade sig vara högre än hos vuxna. Bedömning av vitala tecken i kliniska provningar i den pediatrika populationen visade inget mönster av kliniskt relevanta förändringar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive spädbarn, äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Överdoser hos barn har inte etablerats med Flebogamma DIF. Precis som hos vuxna, kan överdoser med intravenösa immunglobuliner leda till övervätskning och hyperviskositet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner: humana normala immunglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa ämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som återfinns i den normala befolkningen. Det framställs vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 donationer. Dess fördelning av immunglobulin G-subklasser motsvarar i stort sett fördelningen i normal human plasma.

Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G-nivåer till normala nivåer.

Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men omfattar immunmodulerande effekter. En signifikant ökning i median trombocytnivå uppnåddes i kliniska prövningar hos kroniska ITP-patienter ($64\ 000/\mu\text{l}$) även om det inte nådde normala nivåer.

Tre kliniska prövningar utfördes med Flebogamma DIF: två för substitutionsterapi hos patienter med primär immunbrist (en hos både vuxna och barn över 10 år och en annan hos barn i åldern 2 till 16 år) och en annan för immunmodulering hos vuxna patienter med idiopatisk trombocytopen purpura.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständig biotillgänglig i patientens cirkulation efter intravenös administrering.

Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3–5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

Eliminering

Flebogamma DIF 50 mg/ml har en halveringstid på ungefär 30–32 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ner i celler i det retikulo-endoteliala systemet.

Pediatrisk population

Inga skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna förväntas i den pediatriiska populationen.

Profylax av mässling före/efter exponering (se referenser)

Inga kliniska studier har utförts på mottagliga patienter avseende *mässlingsprofylax före/efter exponering*.

Flebogamma DIF 50mg/ml uppfyller kravet på specifikation av lägsta styrka för mässlingsantikroppar på 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Standard. Doseringen baseras på farmakokinetiska beräkningar som tar hänsyn till kroppsvikt, blodvolym och halveringstid för immunglobuliner. Dessa beräkningar förutspår följande:

- Serumbiter efter 13,5 dagar = 270 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg). Detta ger en säkerhetsmarginal som är mer än dubbelt så hög som WHO:s skyddstiter på 120 mIE/ml.
- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg).
- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – profylax före exponering).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdoser har utförts i råtta och mus. Frånvaro av mortalitet med Flebogamma DIF med doser upp till 2500 mg/kg, och avsaknad av relevanta effekter på andnings-, cirkulations- och centrala nervsystemet, hos behandlade djur stödjer säkerheten med Flebogamma DIF.

Prövning av toxicitet vid upprepad dosering samt studier över embryofetal toxicitet går inte att genomföra på grund av induktion och interferens med antikroppar. Produktens effekt på immunsystemet hos nyfödda har inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

D-sorbitol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inte heller med andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml eller 400 ml lösning i injektionsflaska (typ II-glas) med propp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska uppnå rumstemperatur (inte mer än 30 °C) före användning.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande och färglös eller svagt gul. Lösning som är grumlig eller innehåller fällningar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

08150 Barcelona - Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/404/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin.....100 mg
(varav minst 97 % IgG)

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Lägst nivå av IgG mot mässling är 9 IE/ml.

Innehåller maximalt 100 mikrogram/ml IgA.

Tillverkad av humant plasma

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 50 mg D-sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller svagt opaliserande och färglös eller svagt gul.

Flebogamma DIF är isotoniskt med en osmolalitet från 240 till 370 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med bristande antikroppsproduktion.
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen **oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. PSAF** (*proven specific antibody failure*)* eller IgG-nivåer i serum < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en IgG-mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Mässlingsprofylax före/efter exponering för mottagliga vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) hos vilka aktiv immunisering är kontraindicerad eller inte rekommenderas.

Hänsyn ska också tas till officiella rekommendationer för intravenös användning av humant immunglobulin vid mässlingsprofylax före/efter exponering och aktiv immunisering.

Immunmodulering hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primär immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringssätt

IVIg-terapi ska initieras och monitoreras under övervakning av läkare med erfarenhet från behandling av sjukdomar i immunsystemet.

Dosering

Dosen och doseringen beror av indikationen.

Dosen kan behöva individualiseras för varje patient beroende på det kliniska svaret. Hos under- eller överviktiga patienter kan dosen beräknad efter kroppsvikt behöva justeras. Följande dosregim ges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller ligga inom det normala referensområdet för åldersgruppen. Det tar 3–6 månader från behandlingens inledande innan jämvikt (steady state för IgG-nivåerna) uppnås. Rekommenderad startdos är 0,4-0,8 g/kg givet en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var 3–4:e vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta IgG-värde på 6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state har uppnåtts varierar från 3–4 veckor.

Lägsta nivåer av IgG bör mätas och utvärderas tillsammans med infektionsincidensen. För att minska frekvensen bakterieinfektioner kan det vara nödvändigt att öka doseringen och rikta in sig på högre lägstannivåer.

Substitutionsterapi vid sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1)

Rekommenderad dos är 0,2–0,4 g/kg var 3–4:e vecka.

Lägsta nivåer av IgG bör mätas och utvärderas tillsammans med infektionsincidensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. Dosökning kan bli nödvändig hos patienter med kvarstående infektion. Dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Profylax efter exponering

Om en mottaglig patient har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg som givits så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 2 veckor. Efter 2 veckor ska serumnivåerna kontrolleras och dokumenteras. Ytterligare en dos på 0,4 g/kg kan ges en gång efter 2 veckor, om det behövs för att bibehålla serumnivån > 240 mIE/ml.

Om en PID/SID-patient har exponerats för mässling och regelbundet får IVIg-infusioner ska administrering av en extra dos IVIg så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering övervägas. En dos på 0,4 g/kg bör ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 2 veckor.

Profylax före exponering

Om en PID/SID-patient löper risk för framtida mässlingsexponering och får en IVIg-underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3–4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå av mässlingsantikroppar på > 240 mIE/ml i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering vid följande tillstånd:

Primär immun trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg kroppsvikt dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg kroppsvikt dagligen i 2–5 dagar. Behandlingen kan upprepas om återfall inträffar.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag under 5 dagar (med möjlig upprepning av dosen vid återfall).

Kawasakis sjukdom

2,0 g/kg administreras som engångsdos. Patienten ska få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg fördelat över 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen effekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg var 2-4:e vecka eller 2 g/kg var 4-8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen effekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Infusionsintervall
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3-4:e vecka
Sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2-0,4 g/kg	var 3-4:e vecka
<u>Mässlingsprofylax före/efter exponering:</u>		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar. Kan eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla serumnivån av mässlingsantikroppar > 240 mIE/ml
Profylax efter exponering hos PID/SID-patienter	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Profylax före exponering hos PID/SID-patienter	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immun trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd var 2-4:e vecka var 4-8:e vecka i uppdelade doser under 2-5 dagar

Pediatrisk population

Flebogamma DIF 100 mg/ml är kontraindicerat till barn i åldern 0–2 år (se avsnitt 4.3).

Doseringen för barn och ungdomar (2–18 år) är inte annorlunda än för vuxna. Doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och måste justeras enligt det kliniska svaret för de ovan nämnda indikationerna.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att dosen behöver justeras.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Flebogamma DIF 100 mg/ml ska infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,01 ml/kg/min under de första trettio minuterna. Se avsnitt 4.4. Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Om infusionen tolereras väl, öka till 0,02 ml/kg/min under följande 30 minuterna. Om även detta tolereras öka till 0,04 ml/kg/min under de tredje 30 minuterna. Om patienten tolererar infusionen väl kan en ökning med 0,02 ml/kg/min göras med 30 minuters intervaller till högst 0,08 ml/kg/min.

Det har rapporterats att frekvensen biverkningar för IVIg ökar med infusionshastigheten. Infusionshastigheten under den initiala infusionen bör vara långsam. Om det inte förekommer några biverkningar kan infusionshastigheten för de efterföljande infusionerna långsamt ökas till maximalhastigheten. För patienter som har biverkningar rekommenderas att infusionshastigheten minskas under de följande infusionerna och den maximala infusionshastigheten begränsas till 0,04 ml/kg/min eller IVIg administreras med en koncentration på 5 % (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4 och 6.1).

Hereditär fruktosintolerans (se avsnitt 4.4).

Spädbarn och små barn (0–2 år) har eventuellt ännu inte diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans (HIF), som kan vara dödligt. De får därför inte ges detta läkemedel.

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en IgA-innehållande produkt kan leda till anafylaktisk reaktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Sorbitol

Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och satsnummer tydligt noteras.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt administrera produkten långsamt med en inledande hastighet på 0,01 ml/kg/min
- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller när det har varit ett långt uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas i en kontrollerad vårdmiljö under den första infusionen och under den första timmen efter den första infusionen. Detta för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar och för att säkerställa att akutbehandling kan ges omedelbart om problem uppstår. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

För alla patienter krävs vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel före påbörjande av IVIg-infusionen
- övervakning av urinutsöndring
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loop-diuretika (se avsnitt 4.5).

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som behövs beror på biverkningens natur och svårighetsgrad.

Infusionsrelaterad reaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan vara relaterade till infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienterna måste övervakas noga och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionen.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienten som får humant normalt immunoglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när man byter humant normalt immunglobulinläkemedel eller om det har gått lång tid sedan den föregående infusionen
- hos patienter med aktiv infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter:

- med ej detekterbart IgA som har IgA-antikroppar
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunoglobulin.

I händelse av chock ska standardbehandling mot chock sättas in.

Tromboembolism

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebral vaskulär olycka (inklusive slaganfall), lungembolism och djup ventrombos, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositeten genom det höga inflödet av immunglobulin hos patienter i riskzonen. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall med akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom befintlig njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidigt behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Njurparametrar ska analyseras före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha en möjlig ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter som löper risk för akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos. Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

Rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användning av många av de registrerade IVIg-produkterna innehållande hjälpämnen såsom sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabiliserare stod för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos patienter i riskzonen kan användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Flebogamma DIF innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Aseptisk meningitsyndrom (AMS)

AMS har rapporterats kunna uppträda efter IVIg behandling. Syndromet börjar vanligtvis inom några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska (CSF) är ofta positiva med pleocytos upp till flera tusen celler per mm³, främst av serien av granulocyter, och förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl. AMS kan inträffa oftare i samband med högdos (2 g/kg) IVIg-behandling.

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en grundlig neurologisk undersökning, inklusive analys av CSF, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom några dagar, utan komplikationer.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och *in vivo* inducera en beläggning av immunglobuliner på röda blodkroppar (RBC) vilket leder till en positiv direkt antiglobulinreaktion, (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas som en följd av IVIg-behandlingen på grund av ökad RBC-sekvestrering. IVIg-mottagare ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hemolys. (Se avsnitt 4.8)

Neutropeni/leukopeni

Ett övergående sänkt neutrofilantal och/eller episoder med neutropeni, ibland allvarliga, har rapporterats efter behandling med IVIg-läkemedel. Detta inträffar vanligen inom timmar eller dagar efter administrering av IVIg och går spontant tillbaka inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Några rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury) har förekommit hos patienter som fått IVIg. TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtomen på TRALI utvecklas i typiska fall under eller inom 6 timmar efter en transfusion, oftast inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas avseende lungbiverkningar och IVIg-infusionen måste i sådana fall omedelbart stoppas. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Interferens med serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat av serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigen, t.ex. A, B och D kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för de icke höljeförsedda virusen hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Det är starkt rekommenderat att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Flebogamma DIF administreras till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 7,35 mg natrium per 100 ml, motsvarande 0,37 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Säkerhetsstudie efter godkännande

En säkerhetsstudie efter godkännandet föreslog en högre frekvens av infusioner förknippade med potentiellt relaterade biverkningar för Flebogamma DIF 100 mg/ml jämfört med Flebogamma DIF 50 mg/ml (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Vid administrering av Flebogamma DIF till barn rekommenderas övervakning av patientens vitala tecken.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel bör ett tidsmellanrum på 3 månader förflyta innan vaccination med levande försvagat virus görs. Vad gäller mässling kan denna effektminskning kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrisk population

Det kan förväntas att samma interaktioner som omnämns för vuxna även kan förekomma i den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor. IVIg produkter har visats passera placenta, med ökad omfattning under den tredje trimestern.

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditeten, hos fostret eller spädbarnet.

Amning

Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos ammande mödrar har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk. Inga negativa effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och hantera maskiner kan försämrats av en del biverkningar, såsom yrsel, som förknippas med Flebogamma DIF. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa har försvunnit innan de framför fordon eller hanterar maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (i avtagande frekvens) är följande (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggsmärta
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B eller AB och (sällsynt) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (sällsynt) plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även om patienten inte visat tecken på överkänslighet vid tidigare administrering
- (sällsynt) övergående hudreaktioner (såsom kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (mycket sällsynt) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjd serumkreatininnivå och/eller händelser med akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Översiktstabell över biverkningar

En ökning av frekvensen biverkningar genom de kliniska prövningarna, troligtvis relaterade till den ökade infusionshastigheten, har observerats (se avsnitt 4.2).

Tabellen nedan är kategoriserad enligt MedDRA-systemets organklass (SOC and Preferred Term Level).

Frekvenser har utvärderats med hjälp av följande kriterier:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Källa: säkerhetsdatabas från kliniska prövningar samt säkerhetsstudier efter godkännandet hos totalt 160 patienter som exponerats för Flebogamma DIF 100 mg/ml (med totalt 915 infusioner)

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens efter patient	Frekvens efter infusion
Infektioner och infestationer	Aseptisk meningit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Urinvägsinfektion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Influensa	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Bicytopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Leukopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Insomni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Rastlöshet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Radikulopati	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Tremor	Vanliga	Mindre vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
Ögon	Makulopati	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Dimsyn	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Konjunktivit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Fotofobi	Vanliga	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga	Mindre vanliga
	Öronsmärtor	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hjärtat	Cyanos	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Takykardi	Vanliga	Vanliga
Blodkärlet	Trombos	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Lymfödem	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hypertoni	Vanliga	Mindre vanliga
	Diastolisk hypertoni	Vanliga	Mindre vanliga
	Systolisk hypertoni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hypotoni	Vanliga	Vanliga
	Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Rodnad	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens efter patient	Frekvens efter infusion
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Epistaxis	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i bihålorna	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Övre-luftvägssyndrom med hosta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Nästäppa	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Väsande andning	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga	Mindre vanliga
	Hematemesis	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Vanliga
	Övre buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Obehag från buken	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Utspänd buk	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
	Flatulens	Vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Klåda	Vanliga	Mindre vanliga
	Hudutslag	Vanliga	Mindre vanliga
	Erytem	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Palmarerytem	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Akne	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Alopeci	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Myalgi	Vanliga	Vanliga
	Ryggvärk	Vanliga	Vanliga
	Nacksmärtor	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärtor i extremiteterna	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskuloskeletalt obehag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Obehag från extremiteterna	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelkramper	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelspänningar	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
	Bröstmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Bröstobehag	Vanliga	Mindre vanliga
	Perifert ödem	Vanliga	Mindre vanliga
	Frossa	Vanliga	Vanliga
	Frossbrytningar/skakningar	Mycket vanliga	Vanliga
	Sjukdomskänsla	Vanliga	Mindre vanliga
	Köldkänsla	Vanliga	Mindre vanliga
	Fatigue	Vanliga	Mindre vanliga
	Försämrat allmäntillstånd	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Nervositetskänsla	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Reaktioner vid infusionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	Erytem vid infusionsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta vid infusionsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens efter patient	Frekvens efter infusion
Undersökningar	Minskat hemoglobinvärde	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga	Vanliga
	Ökad puls	Vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjt blodtryck	Vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjt systoliskt blodtryck	Vanliga	Mindre vanliga
	Minskad puls, ökat antal retikulocyter	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Sänkt diastoliskt blodtryck	Vanliga	Mindre vanliga
	Sänkt systoliskt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ökat antal retikulocyter	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Vanliga	Mindre vanliga
	Infusionsrelaterad reaktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

De mest rapporterade biverkningarna efter beviljande av godkännande för försäljning av båda styrkorna var bröstsmärta, vallningar, förhöjt och sänkt blodtryck, obehagskänsla, dyspné, illamående, kräkningar, pyrexia, ryggsmärta, huvudvärk och frossbrytningar.

Pediatrisk population

Säkerhetsresultatet för fyra barnpatienter (≤ 17 år gamla) inkluderade i PID-studien och resultaten för 13 barn (i åldern 3 till 16 år) inkluderade i ITP-studien utvärderades. Andelen huvudvärk, frossbrytningar, pyrexia, illamående, kräkningar, hypotoni, ökning av hjärtfrekvensen och ryggsmärta hos barn visade sig vara högre än hos vuxna. Cyanos rapporterades hos ett barn men inte hos vuxna. Bedömning av vitala tecken i kliniska provningar i den pediatrika populationen visade inget mönster av kliniskt relevanta förändringar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive spädbarn, äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Överdoser hos barn har inte etablerats med Flebogamma DIF. Precis som hos vuxna, kan överdoser med intravenösa immunglobuliner leda till övervätskning och hyperviskositet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner: humana normala immunglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa ämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som återfinns i den normala befolkningen. Det framställs vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 donationer. Dess fördelning av immunglobulin G-subklasser motsvarar i stort sett fördelningen i normal human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G-nivåer till normala nivåer.

Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men omfattar immunmodulerande effekter.

Tre kliniska prövningar utfördes med Flebogamma DIF: en för substitutionsterapi hos patienter med primär immunbrist (hos både vuxna och barn över 6 år) och två för immunmodulering hos patienter med immun trombocytopen purpura (en hos vuxna patienter och en annan hos både vuxna och barn mellan 3 och 16 år).

I en säkerhetsstudie efter godkännandet som omfattade 66 patienter visade Flebogamma DIF 100 mg/ml på en högre frekvens (18,46 %, n=24/130) av infusioner förknippade med potentiellt relaterade biverkningar än Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). En försöksperson som behandlades med Flebogamma DIF 100 mg/ml uppvisade emellertid lindriga episoder med huvudvärk vid alla infusioner och ytterligare en patient hade 2 episoder med feber vid 2 infusioner. Det är värt att beakta att dessa 2 försökspersoner bidrog till den högre frekvensen av infusioner med biverkningar i denna grupp. Det fanns inga andra försökspersoner med fler än 1 infusion med biverkningar i båda grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständig biotillgänglig i patientens cirkulation efter intravenös administrering.

Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3–5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

Eliminering

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på ungefär 34–37 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ner i celler i det retikulo-endoteliala systemet.

Pediatrisk population

Inga skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna förväntas i den pediatriiska populationen.

Profylax av mässling före/efter exponering (se referenser)

Inga kliniska studier har utförts på mottagliga patienter avseende *mässlingsprofylax före/efter exponering*.

Flebogamma DIF 100mg/ml uppfyller kravet på specifikation av lägsta styrka för mässlingsantikroppar på 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Standard. Doseringen baseras på farmakokinetiska beräkningar som tar hänsyn till kroppsvikt, blodvolym och halveringstid för immunglobuliner. Dessa beräkningar förutspår följande:

- Serumbiter efter 13,5 dagar = 270 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg). Detta ger en säkerhetsmarginal som är mer än dubbelt så hög som WHO:s skyddstitr på 120 mIE/ml.
- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg)
- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – profylax före exponering)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdoser har utförts i råtta och mus. Frånvaro av mortalitet med Flebogamma DIF med doser upp till 2500 mg/kg, och avsaknad av relevanta effekter på andnings-, cirkulations- och centrala nervsystemet, hos behandlade djur stödjer säkerheten med Flebogamma DIF.

Prövning av toxicitet vid upprepad dosering samt studier över embryofetal toxicitet går inte att genomföra på grund av induktion och interferens med antikroppar. Produktens effekt på immunsystemet hos nyfödda har inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

D-sorbitol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inte heller med andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml, 100 ml eller 200 ml lösning i injektionsflaska (typ II-glas) med propp (klorbutylgummi).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska uppnå rumstemperatur (inte mer än 30 °C) före användning.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande och färglös eller svagt gul. Lösning som är grumlig eller innehåller fällningar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsats föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (0,5 g)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg) varav minst 97 % är IgG.

0,5 g/10 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

D-sorbitol, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/404/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG** (2,5 g, 5 g, 10 g och 20 g)**1. LÄKEMEDELST NAMN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg) varav minst 97 % är IgG.
Innehåller maximalt 50 mikrogram/ml IgA.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

D-sorbitol, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (5 g, 10 g och 20 g)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg) varav minst 97 % är IgG.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

D-sorbitol, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Dra här för att hänga upp

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS MED PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (0,5 g och 2,5 g)****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

Dra här för att hänga upp

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG** (5 g, 10 g och 20 g)**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin (IVIg) varav minst 97 % är IgG.
Innehåller maximalt 100 mikrogram/ml IgA.
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

D-sorbitol, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (5 g)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning

5 g / 50 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dra här för att hänga upp
För intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (10 g och 20 g)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin (IVIg) av vilket minst 97 % är IgG.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

D-sorbitol, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dra här för att hänga upp
För intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvätska, lösning Humant normalt immunglobulin (IVIg)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Flebogamma DIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Flebogamma DIF
3. Hur du använder Flebogamma DIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Flebogamma DIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Flebogamma DIF är och vad det används för

Vad Flebogamma DIF är

Flebogamma DIF innehåller humant normalt immunglobulin, ett höggradigt renat protein som framtagits ur human plasma (del av blod från blodgivare). Det hör till en grupp av läkemedel som kallas för immunglobulin för intravenös användning. Dessa används för att behandla tillstånd där kroppens försvar mot smitta inte fungerar som det ska.

Vad Flebogamma DIF används för

Behandling av vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) som inte har tillräckligt med antikroppar (Flebogamma DIF används som substitutionsterapi). Det finns två grupper:

- Patienter med primärt immunbristsyndrom (PID) med medfödd brist på antikroppar (grupp 1)
- Patienter med sekundär immunbrist (SID) med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen **oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. PSAF** (*proven specific antibody failure*)* eller IgG-nivåer i serum < 4 g/l (grupp 2).

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Behandling av mottagliga vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) hos vilka aktiv vaccination mot mässling inte är indicerad eller inte rekommenderas.

Behandling av vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) med vissa autoimmunsjukdomar (immunmodulering). Det finns fem grupper:

- Primär immun trombocytopeni (ITP) som är ett tillstånd där antalet blodplättar i blodet har minskat kraftigt. Blodplättarna spelar en viktig del roll vid blodlevringen och patienter som inte har tillräckligt med blodplättar löper stor risk för att få oönskade blödningar och blåmärken.

Läkemedlet används också hos patienter med stor risk för att drabbas av blödning eller som ska opereras inom kort.

- Guillain-Barrés syndrom där immunsystemet skadar nerverna och hindrar dem från att fungera på rätt sätt.
- Kawasakis sjukdom (i detta fall tillsammans med behandling med acetylsalicylsyra), en sjukdom hos barn där blodkärlen (artärerna) i kroppen förstöras.
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP), en sällsynt och progressiv sjukdom som orsakar svaghet i armar och ben, domningar, smärta och trötthet.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN), en sällsynt sjukdom som orsakar långsamt framskridande asymmetrisk svaghet i armar och ben utan förlorad känsel.

2. Vad du behöver veta innan du använder Flebogamma DIF

Använd inte Flebogamma DIF:

- om du är allergisk mot humant normalt immunglobulin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har tillräckligt med immunglobulin av typ IgA i ditt blod eller har utvecklat IgA-antikroppar
- om du lider av fruktosintolerans, en mycket sällsynt ärftlig sjukdom, produceras inte det enzym som bryter ned fruktos. Spädbarn och små barn (0–2 år) får inte använda detta läkemedel eftersom de eventuellt inte ännu diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (hereditär fruktosintolerans, HFI), som kan vara dödlig. (se speciella varningar om hjälpämnen i slutet av denna sektion).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Flebogamma DIF.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare:

- vid hög infusionshastighet
- om det är första gången du får Flebogamma DIF, eller vid byte från en annan produkt med humant normalt immunglobulin (IVIg) eller om det är lång tid sedan din senaste infusion (t. ex. flera veckor), kommer Du att övervakas noggrant i upp till en timme efter infusionen för att tecken på eventuella biverkningar ska upptäckas.

Allergiska reaktioner är sällsynta. Det kan ske speciellt om du inte har tillräckligt immunglobulin av typ IgA i ditt blod eller har utvecklat antikroppar mot IgA.

Patienter med tidigare riskfaktorer

Tala om för din läkare om du har något annat tillstånd och/eller sjukdom, eftersom kontroll krävs hos patienter med tidigare förekommande riskfaktorer för trombotiska händelser (blodproppar bildas i ditt blod). Var särskilt noga med att tala om för din läkare om du har:

- diabetes
- högt blodtryck
- tidigare drabbats av kärlsjukdom eller trombos
- övervikt
- minskad blodvolym

- sjukdom som ökar blodviskositet (blodets trögflytenhet)
- ålder över 65 år

Patienter med njurbesvär

Om du har en njursjukdom och det är första gången du får Flebogamma DIF, kan du få njurbesvär.

Din läkare överväger dina riskfaktorer och vidtar åtgärder såsom att minska infusionshastigheten eller avbryta behandlingen.

Effekter på blodprover

Efter att du har fått Flebogamma DIF kan resultatet av vissa blodprov (serologiska test) påverkas under en viss tid. Om du tar ett blodprov efter att du fått Flebogamma DIF, ska du informera den som tar provet eller läkaren om att du tar detta läkemedel.

Särskild varning beträffande säkerhet

När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas ett antal åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Detta innefattar:

- noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan bära på infektioner har uteslutits
- testning av alla donationer och samlingar av plasma för tecken på virus/infektioner
- införande av åtgärder vid bearbetning av blod eller plasma som kan inaktivera eller ta bort virus.

Trots de här åtgärderna kan risken för överföring av smittämnen inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller plasma ges. Detta gäller också nya, hittills okända virus eller andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtas, anses vara effektiva för höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus eller hepatit C-virus samt för de icke-höljeförsedda virusen hepatit A-virus eller parvovirus B19.

Immunglobuliner har inte sammanknippats med hepatit A eller parvovirus B19-infektioner möjligen därför att antikroppar mot dessa infektioner, vilka finns i produkten, är skyddande.

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och satsnummer (anges på etiketten och kartongen efter Lot) registreras varje gång Flebogamma DIF ges för att upprätthålla ett register över använda tillverkningssatser.

Barn och ungdomar

Vitala tecken (kroppstemperatur, blodtryck, hjärtfrekvens och andningsfrekvens) ska följas under infusionen av Flebogamma DIF.

Andra läkemedel och Flebogamma DIF

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder eller nyligen har använt andra läkemedel.
- Effekter på vaccin: Flebogamma DIF kan sänka effekten av vissa sorters vacciner (levande försvagade virusvacciner). I fall såsom röda hund, påssjuka och vattkoppor ska en period av upp till 3 månader löpa från det att du fått läkemedlet fram till dess att du får vaccinet. I fallet med mässling är denna period upp till ett år.

- Du ska undvika att samtidigt använda läkemedel som ökar utsöndringen av vatten från kroppen (loopdiuretika) under behandling med Flebogamma DIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan uppleva reaktioner (som t.ex. yrsel och illamående) under behandling som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

Flebogamma DIF innehåller sorbitol

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Flebogamma DIF innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 7,35 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 100 ml. Detta motsvarar 0,37 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Flebogamma DIF

Flebogamma DIF ges som en injektion i en ven (intravenös administration). Det kan ges av dig själv om du har fått full utbildning av sjukhuspersonal eller annan hälso- och sjukvårdspersonal. Du måste förbereda infusionen exakt så som du blivit visad för att förhindra att bakterier kommer in. Du får aldrig ge det till dig själv när du är ensam; hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av läkemedelsberedning, kanylering, administrering och övervakning av biverkningar måste alltid vara närvarande.

Vilken dos du får varierar beroende på din sjukdom och kroppsvikt och räknas ut av din läkare (se avsnitt Instruktioner avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal, som ges i slutet av denna bipacksedel).

I början av infusionen får du Flebogamma DIF med en långsam hastighet (0,01–0,02 ml/kg/min). Beroende på hur du mår, kan din läkare därefter långsamt öka infusionshastigheten (upp till 0,1 ml/kg/min).

Användning för barn över 2 års ålder

Dosen hos barn anses inte vara annorlunda än hos vuxna eftersom doseringen ges enligt barnets sjukdom och kroppsvikt.

Om du har använt för stor mängd av Flebogamma DIF

Om du får i dig mer Flebogamma DIF än du borde kan din kropp samla på sig för stor mängd vätska. Detta kan ske speciellt om du är en riskpatient, t.ex. en äldre patient eller en patient som har problem med hjärtat eller njurarna. Tala omedelbart om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Flebogamma DIF

Tala omedelbart om det för din läkare eller apotekspersonal och följ hans/hennes anvisningar. Du får inte ges dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I sällsynta och isolerade fall har följande biverkningar rapporterats för immunglobulinläkemedel.

Uppsök läkarvård utan dröjsmål om någon av följande biverkningar inträffar under eller efter infusionen:

- Ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock (tecken på detta kan exempelvis vara utslag, lågt blodtryck, hjärtklappning, väsande andning, hosta, nysningar och svårighet att andas) även om du inte har visat någon överkänslighet när du tidigare fått läkemedlet.
- Fall av övergående hjärnhinneinflammation som inte orsakas av en infektion (tecken på detta kan vara huvudvärk, ljuskänslighet eller ljusintolerans, nackstelhet).
- Fall av övergående minskning av antalet röda blodkroppar (reversibel hemolytisk anemi/hemolys).
- Fall av övergående hudreaktioner (biverkningar på hud).
- Ökad kreatininhalt i serum (ett test som mäter din njurfunktion) och/eller akut försämrad njurfunktion (tecken på detta är smärta i ländryggen, trötthet, minskning av mängden urin).
- Blodproppsbildning såsom vid hjärtinfarkt (tryck över bröstet med känsla av att hjärtat slår för fort), slaganfall (muskelsvaghet i ansikte, armar eller ben, svårighet att tala eller förstå andras tal, blodpropp i lungorna (andnöd, bröstsmärta och trötthet), djup ventrombos (smärta och svullnad i en extremitet).
- Fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) som orsakar hypoxi (syrebrist), dyspné (andningssvårigheter), takypné (snabb andning), cyanos (brist på syre i blodet), feber och hypotoni (lågt blodtryck).

Andra biverkningar

Vanliga (kan förekomma vid upp till 1 av 10 infusioner):

- huvudvärk
- feber (förhöjd kroppstemperatur)
- takykardi (snabba hjärtslag)
- lågt blodtryck

Mindre vanliga (kan förekomma vid upp till 1 av 100 infusioner):

- bronkit (luftvägsskatarr)
- nasofaryngit (förkylningssymtom)
- yrsel (åksjuka)
- högt blodtryck
- förhöjt blodtryck
- väsande andning
- slemblandad hosta
- buksmärta (omfattar även övre buken)
- diarré
- kräkningar
- illamående
- urtikaria (nässelutslag)

- pruritus (klåda)
- hudutslag
- ryggsmärta
- myalgi (muskelsmärta)
- artralgi (ledvärk)
- frossbrytningar
- värk
- reaktion på injektionsstället
- positivt Coombs test
- sänkt blodtryck

Sällsynta (kan förekomma vid upp till 1 av 1 000 infusioner):

- överkänslighet
- onormalt beteende
- migrän
- svängande blodtryck
- vallningar (att rodna)
- hosta
- astma
- dyspné (andningssvårigheter)
- epistaxis (näsblod)
- obehag från näsan
- smärta i strupen
- kontakteksem
- hyperhidros (kraftig svettning)
- hudutslag
- muskelryckningar
- nacksmärta
- smärtor i armar och ben
- urinretention (svårighet att urinera)
- asteni (kraftlöshet)
- bröstsmärta
- reaktioner vid infusionsstället (rodnad, läckage av läkemedel, inflammation och smärta)
- reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, smärta, klåda och svullnad)
- vätskeansamling i armar och ben (perifert ödem)
- förhöjt alaninaminotransferas (levertransaminas)

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Andelen huvudvärk, feber, ökad hjärtfrekvens och lågt blodtryck hos barn visade sig vara högre än hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Flebogamma DIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter ”Utg.dat”.

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Lösningen ska vara klar till svagt halvgenomskinlig. Använd inte detta läkemedel om du ser att lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är humant normalt immunglobulin (IVIg). En ml innehåller 50 mg humant normalt immunglobulin varav minst 97 % är IgG.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller: 0,5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 400 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG-subklasser är ungefär 66,6 % IgG₁, 28,5 % IgG₂, 2,7 % IgG₃ och 2,2 % IgG₄. Produkten innehåller spår mängder av IgA (mindre än 50 mikrogram/ml).

- Övriga innehållsämnen är sorbitol och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 för ytterligare information om innehållsämnen).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Flebogamma DIF är en infusionsvätska, lösning. Lösningen är klar eller svagt halvgenomskinlig och färglös eller svagt gul.

Flebogamma DIF tillhandahålls i injektionsflaskor med 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml och 20 g/400 ml.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla volymer att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**AT/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL

Instituto Grifols, S.A.

Tηλ: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.

Tel: +4202 2223 1415

DE

Grifols Deutschland GmbH

Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3 för mer information):

Dosering och administreringssätt

Dosen och doseringen beror av indikationen.

Dosen kan behöva anpassas individuellt för varje patient beroende på det kliniska svaret. Hos under- eller överviktiga patienter kan dosen beräknad efter kroppsvikt behöva justeras. Följande doseringsanvisningar ges som riktlinjer.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Infusionsintervall
Substitutionsterapi:		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3-4:e vecka
Sekundära immunbristtillstånd	0,2-0,4 g/kg	var 3-4:e vecka
Mässlingsprofylax före/efter exponering:		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar. Kan eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla serumnivån av mässlingsantikroppar > 240 mIE/ml.
Profylax efter exponering hos PID/SID-patienter	0,4 g/kg)	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering.
Profylax före exponering hos PID/SID-patienter	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg.

Indikation	Dos	Infusionsintervall
Immunmodulering:		
Primär immun trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd var 2-4:e vecka var 4-8:e vecka i uppdelade doser under 2-5 dagar

Flebogamma DIF ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,01–0,02 ml/kg/min under de första trettio minuterna. Om detta tolereras väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till högst 0,1 ml/kg/min.

En signifikant ökning i median trombocytnivå uppnåddes i kliniska prövningar hos kroniska ITP-patienter (64 000/μl) även om det inte nådde normala nivåer.

Pediatrisk population

Doseringen hos barn anses inte vara annorlunda än hos vuxna då doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska resultatet för de ovannämnda indikationerna.

Inkompatibiliteter

Flebogamma DIF ska inte blandas med andra läkemedel eller infusionslösningar och ska administreras via en separat iv-slang.

Särskild försiktighet

Sorbitol

Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Det är starkt rekommenderat att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Flebogamma DIF administreras för att upprätthålla ett samband mellan patienten och tillverkningssatsen av läkemedlet.

Särskilda anvisningar för hantering och destruktion

Produkten ska uppnå rumstemperatur (inte mer än 30 °C) före användning.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande. Använd inte Flebogamma DIF om du märker att lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning Humant normalt immunglobulin (IVIg)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Flebogamma DIF är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Flebogamma DIF
3. Hur du använder Flebogamma DIF
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Flebogamma DIF ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Flebogamma DIF är och vad det används för

Vad Flebogamma DIF är

Flebogamma DIF innehåller humant normalt immunglobulin, ett höggradigt renat protein som framtagits ur human plasma (del av blod från blodgivare). Det hör till en grupp av läkemedel som kallas för immunglobulin för intravenös användning. Dessa används för att behandla tillstånd där kroppens försvar mot smitta inte fungerar som det ska.

Vad Flebogamma DIF används för

Behandling av vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) som inte har tillräckligt med antikroppar (Flebogamma DIF används som substitutionsterapi). Det finns två grupper:

- Patienter med primärt immunbristsyndrom (PID) med medfödd brist på antikroppar (grupp 1).
- Patienter med sekundär immunbrist (SID) med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen **oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. (PSAF (*proven specific antibody failure*))*** eller IgG-nivåer i serum < 4 g/l (grupp 2).

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Behandling av mottagliga vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) hos vilka aktiv vaccination mot mässling inte är indicerad eller inte rekommenderas.

Behandling av vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) med vissa autoimmunsjukdomar (immunmodulering). Det finns fem grupper:

- Primär immun trombocytopeni (ITP) som är ett tillstånd där antalet blodplättar i blodet har minskat kraftigt. Blodplättarna spelar en viktig del roll vid blodlevringen och patienter som inte har tillräckligt med blodplättar löper stor risk för att få oönskade blödningar och blåmärken.

Läkemedlet används också hos patienter med stor risk för att drabbas av blödning eller som ska opereras inom kort.

- Guillain-Barrés syndrom där immunsystemet skadar nerverna och hindrar dem från att fungera på rätt sätt.
- Kawasakis sjukdom (i detta fall tillsammans med behandling med acetylsalicylsyra), en sjukdom hos barn där blodkärlen (artärerna) i kroppen förstöras.
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP), en sällsynt och progressiv sjukdom som orsakar svaghet i armar och ben, domningar, smärta och trötthet.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN), en sällsynt sjukdom som orsakar långsamt framskridande asymmetrisk svaghet i armar och ben utan förlorad känsel.

2. Vad du behöver veta innan du använder Flebogamma DIF

Använd inte Flebogamma DIF:

- om du är allergisk mot humant normalt immunglobulin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har tillräcklig med immunglobulin av typ IgA i ditt blod eller har utvecklat IgA-antikroppar
- om du lider av fruktosintolerans, en mycket sällsynt ärftlig sjukdom, produceras inte det enzym som bryter ned fruktos. Spädbarn och små barn (0–2 år) får inte använda detta läkemedel eftersom de eventuellt inte ännu diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (hereditär fruktosintolerans, HFI), som kan vara dödlig (se speciella varningar om hjälpämnen i slutet av denna sektion).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Flebogamma DIF.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare:

- vid hög infusionshastighet
- om det är första gången du får Flebogamma DIF, eller vid byte från en annan produkt med humant normalt immunglobulin (IVIg) eller om det är lång tid sedan din senaste infusion (t. ex. flera veckor), kommer Du att övervakas noggrant i upp till en timme efter infusionen för att tecken på eventuella biverkningar ska upptäckas.

Allergiska reaktioner är sällsynta. Det kan ske speciellt om du inte har tillräckligt immunglobulin av typ IgA i ditt blod eller har utvecklat antikroppar mot IgA.

Patienter med tidigare riskfaktorer

Tala om för din läkare om du har något annat tillstånd och/eller sjukdom, eftersom kontroll krävs hos patienter med tidigare förekommande riskfaktorer för trombotiska händelser (blodproppar bildas i ditt blod). Var särskilt noga med att tala om för din läkare om du har:

- diabetes
- högt blodtryck
- tidigare drabbats av kärlsjukdom eller trombos
- övervikt
- minskad blodvolym

- sjukdom som ökar blodviskositet (blodets trögflytenhet)
- ålder över 65 år

Patienter med njurbesvär

Om du har en njursjukdom och det är första gången du får Flebogamma DIF, kan du få njurbesvär.

Din läkare överväger dina riskfaktorer och vidtar åtgärder såsom att minska infusionshastigheten eller avbryta behandlingen.

Effekter på blodprover

Efter att du har fått Flebogamma DIF kan resultatet av vissa blodprov (serologiska test) påverkas under en viss tid. Om du tar ett blodprov efter att du fått Flebogamma DIF, ska du informera den som tar provet eller läkaren om att du tar detta läkemedel.

Särskild varning beträffande säkerhet

När läkemedel framställs av humant blod eller plasma vidtas ett antal åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Detta innefattar:

- noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan bära på infektioner har uteslutits
- testning av alla donationer och samlingar av plasma för tecken på virus/infektioner
- införande av åtgärder vid bearbetning av blod eller plasma som kan inaktivera eller ta bort virus.

Trots de här åtgärderna kan risken för överföring av smittämnen inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller plasma ges. Detta gäller också nya, hittills okända virus eller andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtas, anses vara effektiva för höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus eller hepatit C-virus samt för de icke-höljeförsedda virusen hepatit A-virus eller parvovirus B19.

Immunglobuliner har inte sammanknippats med hepatit A eller parvovirus B19-infektioner möjligen därför att antikroppar mot dessa infektioner, vilka finns i produkten, är skyddande.

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och satsnummer (anges på etiketten och kartongen efter Lot) registreras varje gång Flebogamma DIF ges för att upprätthålla ett register över använda tillverkningssatser.

Barn och ungdomar

Vitala tecken (kroppstemperatur, blodtryck, hjärtfrekvens och andningsfrekvens) ska följas under infusionen av Flebogamma DIF.

Andra läkemedel och Flebogamma DIF

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder eller nyligen har använt andra läkemedel.
- Effekter på vaccin: Flebogamma DIF kan sänka effekten av vissa sorters vacciner (levande försvagade virusvacciner). I fall såsom röda hund, påssjuka och vattkoppor ska en period av upp till 3 månader löpa från det att du fått läkemedlet fram till dess att du får vaccinet. I fallet med mässling är denna period upp till ett år.

- Du ska undvika att samtidigt använda läkemedel som ökar utsöndringen av vatten från kroppen (loopdiuretika) under behandling med Flebogamma DIF.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan uppleva reaktioner (som t.ex. yrsel och illamående) under behandling som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

Flebogamma DIF innehåller sorbitol

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Flebogamma DIF innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 7,35 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 100 ml. Detta motsvarar 0,37 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Flebogamma DIF

Flebogamma DIF ges som en injektion i en ven (intravenös administration). Det kan ges av dig själv om du har fått full utbildning av sjukhuspersonal eller annan hälso- och sjukvårdspersonal. Du måste förbereda infusionen exakt så som du blivit visad för att förhindra att bakterier kommer in. Du får aldrig ge det till dig själv när du är ensam; hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av läkemedelsberedning, kanylering, administrering och övervakning av biverkningar måste alltid vara närvarande.

Vilken dos du får varierar beroende på din sjukdom och kroppsvikt och räknas ut av din läkare (se avsnitt Instruktioner avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal, som ges i slutet av denna bipacksedel).

I början av infusionen får du Flebogamma DIF med en långsam hastighet (0,01 ml/kg/min). Beroende på hur du mår, kan din läkare därefter långsamt öka infusionshastigheten (upp till 0,08 ml/kg/min).

Användning för barn över 2 års ålder

Dosen hos barn anses inte vara annorlunda än hos vuxna eftersom doseringen ges enligt barnets sjukdom och kroppsvikt.

Om du har använt för stor mängd av Flebogamma DIF

Om du får i dig mer Flebogamma DIF än du borde kan din kropp samla på sig för stor mängd vätska. Detta kan ske speciellt om du är en riskpatient, t.ex. en äldre patient eller en patient som har problem med hjärtat eller njurarna. Tala omedelbart om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Flebogamma DIF

Tala omedelbart om det för din läkare eller apotekspersonal och följ hans/hennes anvisningar. Du får inte ges dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I sällsynta och isolerade fall har följande biverkningar rapporterats för immunglobulinläkemedel.

Uppsök läkarvård utan dröjsmål om någon av följande biverkningar inträffar under eller efter infusionen:

- Ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock (tecken på detta kan exempelvis vara utslag, lågt blodtryck, hjärtklappning, väsande andning, hosta, nysningar och svårighet att andas) även om du inte har visat någon överkänslighet när du tidigare fått läkemedlet.
- Fall av övergående hjärnhinneinflammation som inte orsakas av en infektion (tecken på detta kan vara huvudvärk, ljuskänslighet eller ljusintolerans, nackstelhet).
- Fall av övergående minskning av antalet röda blodkroppar (reversibel hemolytisk anemi/hemolys).
- Fall av övergående hudreaktioner (biverkningar på hud).
- Ökad kreatininhalt i serum (ett test som mäter din njurfunktion) och/eller akut försämrad njurfunktion (tecken på detta är smärta i ländryggen, trötthet, minskning av mängden urin).
- Blodproppsbildning såsom vid hjärtinfarkt (tryck över bröstet med känsla av att hjärtat slår för fort), slaganfall (muskelsvaghet i ansikte, armar eller ben, svårighet att tala eller förstå andras tal, blodpropp i lungorna (andnöd, bröstsmärta och trötthet), djup ventrombos (smärta och svullnad i en extremitet).
- Fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) som orsakar hypoxi (syrebrist), dyspné (andningssvårigheter), takypné (snabb andning), cyanos (brist på syre i blodet), feber och hypotoni (långt blodtryck).

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma vid fler än 1 av 10 infusioner):

- huvudvärk

Vanliga (kan förekomma vid upp till 1 av 10 infusioner):

- takykardi (snabba hjärtslag)
- hypotoni (långt blodtryck)
- feber (förhöjd kroppstemperatur)
- frossbrytningar
- illamående
- kräkningar
- ryggvärk
- myalgi (muskelsmärta)

Mindre vanliga (kan förekomma vid upp till 1 av 100 infusioner):

- överkänslighet
- influensa
- yrsel (åksjuka)
- diarréer
- ljuskänslighet

- svindel
- hypertoni (högt blodtryck)
- väsande andning
- buksmärtor (även i övre delen av buken)
- diarré
- gaser
- klåda
- hudutslag
- obehag från armar och ben
- muskelspasmer och muskelspänning
- nacksmärta
- smärta i armar och ben
- obehag i bröstet/bröstsmärta
- trötthet
- köldkänsla
- sjukdomskänsla
- perifert ödem (svullna armar och ben)
- ökad hjärtfrekvens
- blåmärken
- urinvägsinfektion
- aseptisk meningit (hjärnhinneinflammation som inte orsakas av en infektion)
- minskning av röda och vita blodkroppar
- anorexi (brist på aptit)
- sömnsvårigheter
- radikulärt syndrom (smärta i nacke eller rygg och andra symtom såsom domning, stickande känsla och svaghet i armar och ben)
- vasovagal synkope (tillfällig förlust av medvetande)
- konjunktivit (inflammation i ögats bindhinna)
- makulopati (sjukdom i gula fläcken, i ögats näthinna)
- dimsyn
- öronsmärta
- cyanos (blåaktig missfärgning av huden)
- ökning eller minskning av blodtrycket
- vallningar (att rodna)
- blåmärken
- blodpropp
- lymfödem
- dyspné (andningssvårigheter)
- näsblod
- rinnsnuva (överdrivet mycket slem)
- smärta i bihålorna
- övre luftvägsbesvär med hosta
- obehag från buken och utspänd buk
- muntorrhet
- hematemes (blodkräkning)
- akne
- alopeci (håravfall)
- hyperhidros (kraftig svettning)
- ekkymos (stora blödningar i huden)
- erytem (hudrodnad)
- artralgi (ledvärk)
- obehag från muskler och skelett
- infusionsrelaterade reaktioner och reaktioner vid infusionsstället (inkluderande rodnad vid infusionsstället och smärta vid infusionsstället)

- känsla av nervositet
- influensaliknande sjukdom
- allmänt försämrat hälsotillstånd
- sänkt hemoglobinvärde
- ökat antal retikulocyter (en sorts röda blodkroppar)
- sänkt hjärtfrekvens

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Andelen barn som fick huvudvärk, frossbrytningar, feber, illamående, kräkningar, lågt blodtryck, ökad hjärtfrekvens och ryggsmärta visade sig vara högre än hos vuxna. Cyanos (syrebrist i blodet) rapporterades hos ett barn men inte hos vuxna.

Biverkningar kan reduceras genom byte till Flebogamma DIF 50 mg/ml. Rådgör med din läkare om du får fler biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Flebogamma DIF ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter ”Utg.dat”.

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Lösningen ska vara klar till svagt halvgenomskinlig. Använd inte detta läkemedel om du ser att lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är humant normalt immunglobulin (IVIg). En ml innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin varav minst 97 % är IgG.

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG-subklasser är ungefär 66,6 % IgG₁, 27,9 % IgG₂, 3,0 % IgG₃ och 2,5 % IgG₄. Produkten innehåller spårmängder av IgA (mindre än 100 mikrogram/ml).

- Övriga innehållsämnen är sorbitol och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 för ytterligare information om innehållsämnen).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Flebogamma DIF är en infusionsvätska, lösning. Lösningen är klar eller svagt halvgenomskinlig och färglös eller svagt gul.

Flebogamma DIF tillhandahålls i injektionsflaskor med 5 g/50 ml, 10 g/100 ml och 20 g/200 ml.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla volymer att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 3 för mer information):

Dosering och administreringssätt

Dosen och doseringen beror av indikationen.

Dosen kan behöva anpassas individuellt för varje patient beroende på det kliniska svaret. Hos under- eller överviktiga patienter kan dosen beräknad efter kroppsvikt behöva justeras. Följande doseringsanvisningar ges som riktlinjer.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3-4:e vecka
Sekundära immunbristtillstånd	0,2-0,4 g/kg	var 3-4:e vecka
<u>Mässlingsprofylax före/efter exponering:</u>		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar. Kan eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla serumnivån av mässlingsantikroppar > 240 mIE/ml.
Profylax efter exponering hos PID/SID-patienter	0,4 g/kg)	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering.
Profylax före exponering hos PID/SID-patienter	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg.
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immun trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd var 2-4:e vecka var 4-8:e vecka i uppdelade doser under 2-5 dagar

Flebogamma DIF ska infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,01 ml/kg/min under de första trettio minuterna. Om detta tolereras, öka till 0,02 ml/kg/min under följande 30 minuterna. Om även detta tolereras öka till 0,04 ml/kg/min under de tredje 30 minuterna. Om patienten tolererar infusionen väl kan en ökning med 0,02 ml/kg/min göras med 30 minuters intervaller till högst 0,08 ml/kg/min.

Det har rapporterats att frekvensen biverkningar för IVIg ökar med infusionshastigheten. Infusionshastigheten under den initiala infusionen bör vara långsam. Om det inte förekommer några biverkningar kan infusionshastigheten för de efterföljande infusionerna långsamt ökas till maximalhastigheten. För patienter som har biverkningar rekommenderas att infusionshastigheten minskas under de följande infusionerna och den maximala infusionshastigheten begränsas till 0,04 ml/kg/min eller IVIg administreras med en koncentration på 5 %.

Pediatrisk population

Doseringen hos barn anses inte vara annorlunda än hos vuxna då doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska resultatet för de ovannämnda indikationerna.

Inkompatibiliteter

Flebogamma DIF ska inte blandas med andra läkemedel eller infusionslösningar och ska administreras via en separat iv-slang.

Särskild försiktighet

Sorbitol

Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte få detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerade för denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Det är starkt rekommenderat att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Flebogamma DIF administreras för att upprätthålla ett samband mellan patienten och tillverkningssatsen av läkemedlet.

Särskilda anvisningar för hantering och destruktion

Produkten ska uppnå rumstemperatur (inte mer än 30 °C) före användning.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande. Använd inte Flebogamma DIF om du märker att lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.