

Flebogamma DIF

M R EF

Grifols Nordic

Infusionsvätska, lösning 50 mg/ml

(Lösningen är klar eller svagt opaliserande och färglös eller svagt gul)

Humant, normalt immunglobulin för intravaskulärt bruk

Aktiv substans:

Immunglobulin, humant normalt

ATC-kod:

J06BA02

Läkemedel från Grifols Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 31/07/2019.

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 < 4g/l.

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

Immunomodulering 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.
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).

- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunoglobuliner) eller mot något hjälpämne.

Fruktosintolerans.

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.

Dosering

Substitutionsterapi skall initieras och monitoreras under övervakning av läkare med erfarenhet från behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringsregimen 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 riktlinjer.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringsregimen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l. Det tar tre till sex månader från behandlingens inledande innan jämvikt (steady state for IgG-nivåerna) uppnås. Rekommenderad startdos är 0,4-0,8 g/kg givet en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta 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 lägstಾನivåer.

Sekundära immunbristtillstånd

Rekommenderad dos är 0,2-0,4g/kg var tredje till fjärde 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.

Primär immun trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8-1 g/kg kroppsvikt den första dagen; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg kroppsvikt dagligen i två till fem 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 varannan till var 4:e vecka eller 2 g/kg var 4:e till var 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.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
<i>Substitutionsterapi:</i>		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3-4 vecka
Sekundära immunbristtillstånd	0,2-0,4 g/kg	var 3-4 vecka
<i>Immunmodulering:</i>		
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 under 1-2 dagar
	Startdos:	

Multifokal motorisk neuropati (MMN))	2 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd varannan till var 4:e vecka var 4:e till var 8:e vecka i uppdelade doser under 2-5 dagar
	Underhållsdos:	
	1 g/kg	
	eller	
	2 g/kg	

Pediatrisk population

Flebogamma DIF 50 mg/ml är kontraindicerat till barn i åldern 0-2 år.

Doseringen för barn och ungdomar (2-18 år) är inte annorlunda än för vuxna. Doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och 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.

Äldre

Ingen dosjustering såvida det inte är klinisk motiverat.

Administreringssätt

För intravenös användning.

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

Varningar och försiktighet

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml. Patienter med det sällsynta tillståndet hereditär fruktosintolerans (HFI) får inte använda detta läkemedel.

Hos personer äldre än 2 år med HFI utvecklas en spontan reaktion mot fruktosinnehållande föda som kan ge symtom (kräkningar, gastro-intestinala störningar, apati, dålig längdtillväxt och viktninskning).

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska därför fastställas för varje patient innan Flebogamma DIF ordineras.

Vid oavsiktlig administrering och misstänkt fruktosintolerans måste infusionen avbrytas omedelbart, patientens blodsocker återställas till normala nivåer och organfunktionen stabiliseras med intensivvårdsinsatser.

Interferens med bestämning av blodsockerhalter förväntas inte.

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 injicera 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 på sjukhuset under den första infusionen och under den första timmen efter den första infusionen för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. 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 serumkreatinnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loopdiuretika

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

Infusionsreaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan vara relaterade till infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten 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 obehandlad 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)

Aseptisk meningitsyndrom har rapporterats kunna uppträda efter IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligtvis inom några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska 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 CSV, 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, 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 sekvestrering av röda blodkroppar. IVIg-mottagare ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hemolys.

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 mer 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 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska med 10 ml, 50 ml, 100 ml och 200 ml, det vill säga är näst intill "natriumfritt". Detta läkemedel innehåller mindre än 29,41 mg natrium per injektionsflaska med 400 ml, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna). Patienten kan dock få mer än 1 injektionsflaska beroende på den ordinerade dosen.

Pediatrisk population

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

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 denna produkt 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.

Graviditet

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 och ammande mödrar. 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

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk och kan bidra till skyddande av spädbarnet från patogener som har en inkörsport via mucosa.

Fertilitet

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

Trafik

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.

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana immunglobuliner (i avtagande frekvens) är följande:

- 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 serumkreatinnivå och/eller händelser med akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

Översiktstabell över biverkningar

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

Frekvenser har utvärderats med hjälp av följande kriterier:

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

- vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- 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	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
	Migrän	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	Vanliga
	Kardiovaskulär sjukdom	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl	Diastolisk hypotoni, hypotoni	Vanliga	Vanliga
	Diastolisk hypertoni, hypertoni		Mindre vanliga
	Systolisk hypertoni	Mindre vanliga	Sällsynta
	Blodtrycksfluktuationer, vallningar		
Andningsbesvär, bröstkorg och mediastinum	Bronkit, väsande andning	Vanliga	Mindre vanliga
	Hosta med slembildning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Astma, hosta, dyspné, epistaxis, obehag från näsan, laryngeal smärta		Sällsynta
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Vanliga	Mindre vanliga
	Klåda, kliande, hudutslag	Mindre vanliga	
	Kontakdermatit, hyperhidros, hudutslag		Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggvärk, artralgi, myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelryckningar. nacksmärta, smärta i extremiteterna	Mindre vanliga	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Urinretention	Mindre vanliga	Sällsynta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
	Frossa, reaktion vid injektionsstället, värk, frossbrytningar/skakningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Asteni, bröstsmärta, erytem vid infusionsstället, extravasering vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, perifert ödem	Mindre vanliga	Sällsynta
Undersökningar	Ökat systoliskt blodtryck, ökad kroppstemperatur, positivt Coombs test	Vanliga	Mindre vanliga
	Sänkt systoliskt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas, ökar blodtryck		Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Produktrelaterade fel och händelser	Dislokation av enhet, såsönd kanyl och infusions slang	Mindre vanliga	Sällsynta

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 29 barnpatienter (≤ 17 år gamla) som inkluderades i PID-studierna utvärderades. Andelen huvudvärk, pyrexia, 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

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

Farmakodynamik

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 1000 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/ μ 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 immunomodulering hos vuxna patienter med idiopatisk trombocytopen purpura.

Farmakokinetik

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständig biotillgänglig i patientens cirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3-5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

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 pediatrika populationen.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdoser har utförts i råttor och mus. Frånvaro av mortalitet med Flebogamma DIF med doseringar 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.

Innehåll

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 %

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 hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

D-sorbitol

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Immunglobulin, humant normalt

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler är undantagna från miljöklassificering bör det beaktas att dessa molekyler kan vara biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Produkten bör anta rums- eller kroppstemperatur före användning.

Lösningen bör 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 skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 50 mg/ml Lösningen är klar eller svagt opaliserande och färglös eller svagt gul

100 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

200 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

400 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*