# Flebogamma DIF

**Grifols Nordic**

Infusionsvätska, lösning 50 mg/ml
(Klar till 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:* 2023-10-30
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

## 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 antimikrobriell 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 mor 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.

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, se avsnitt Dosering).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunoglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt Varningar och försiktighet och Innehåll).

Hereditär fruktosintolerans (se avsnitt Varningar och försiktighet).
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

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

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 vägledning.

*Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom*
Doseringsregimen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l. Det tar 3-6 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 3-4:e 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 lägstanivåer.

*Substitutionsterapi vid sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt Indikationer)*
Rekommenderad dos är 0,2-0,4g/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.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

| Indikation | Dos | Infusionsintervall |
|---|---|---|
| *Substitutionsterapi:* | | |
| Primärt immunbristsyndrom | Startdos:<br>0,4-0,8g/kg<br><br>Underhållsdos:<br>0,2-0,8 g/kg | <br><br><br><br>var 3-4:e vecka |
| Sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt Indikationer) | 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. |
| *Immunmodulering:* | | |
| Primär immun trombocytopeni | 0,8-1 g/kg<br><br>eller<br><br>0,4 g/kg/d | dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar<br><br>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 demyelinserande polyradikuloneuropati (CIDP) | Startdos:<br>2 g/kg<br><br>Underhållsdos:<br>1 g/kg | i uppdelade doser under 2-5 dagar<br><br>var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar |
| Multifokal motorisk neuropati (MMN) | Startdos:<br>2 g/kg | i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd |

| | | |
|---|---|---|
| | Underhållsdos:<br>1 g/kg<br><br>eller<br><br>2 g/kg | var 2-4:e vecka<br><br><br><br>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 Kontraindikationer).

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 Varningar och försiktighet.

*Äldre*
Ingen dosjustering såvida det inte är klinisk motiverat, se avsnitt Varningar och försiktighet.

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. Se avsnitt Varningar och försiktighet. 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**
**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 serumkreatinnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loopdiuretika (se avsnitt Interaktioner)

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 Dosering 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 $mm^3$, 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 Biverkningar).

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 antikropp arna 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 WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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 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 pediatriska populationen.

## 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.

## Trafik

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.

## Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen
Biverkningar orsakade av humana immunglobuliner (i avtagande frekvens) är följande (se avsnitt Varningar och försiktighet):

- 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 erythematosis – 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).

För virussäkerhet se avsnitt Varningar och försiktighet.

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 (≥1/10)
- vanliga (≥1/100, <1/10)
- mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
- sällsynta (≥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, bröstkorg 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 |
| | Kliande hudutslag | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Kontaktdermatit | Mindre vanliga | Sällsynta |
| | Urtikaria | Vanliga | Mindre vanliga |
| | Klåda | Mindre vanliga | Mindre vanliga |

| Organsystem enligt MedDRA | Biverkningar | Frekvens per patient | Frekvens per infusion |
|---|---|---|---|
| Hud och subkutan vävnad | 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 |
| Njurar och urinvägar | Urinretention | Mindre vanliga | Sällsynta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Pyrexi | 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, pyrexi, ryggsmärta, huvudvärk och frossbrytningar.

Pediatrisk population
Säkerhetsresultatet för 29 barnpatienter (≤ 17 år gamla) som inkluderades i PID-studierna utvärderades. Andelen huvudvärk, pyrexi, takykardi och hypotoni hos barn visade sig vara högre än hos vuxna. Bedömning av vitala tecken i kliniska prövningar i den pediatriska 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

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

Pediatrisk population
Överdosering hos barn har inte etablerats med Flebogamma DIF. Precis som hos vuxna, kan överdosering 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/µl) 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

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 pediatriska 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:

- Serumtiter 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.
- Serumtiter efter 22 dagar (t1/2) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg).
- Serumtiter efter 22 dagar (t1/2) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – profylax före exponering).

# Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdoser har utförts i råtta 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 %

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.

**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 30ºC.
Får ej frysas.

**Särskilda anvisningar för destruktion**

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

## Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

## Förpackningsinformation

*Infusionsvätska, lösning 50 mg/ml* Klar till 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*