

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin.....100 mg
(renhed på mindst 97 % IgG)

Hvert 50 ml hætteglas indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 100 ml hætteglas indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert 200 ml hætteglas indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG underklasser (cirkaværdier):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Det maksimale IgA-indhold er 100 mikrogram/ml.

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ml indeholder 50 mg D-sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primære immundefektsyndromer med nedsat antistofproduktion (se pkt. 4.4).
- Hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, hvor profylaktiske antibiotika har svigtet.
- Hypogammaglobulinæmi og recidiverende infektioner hos patienter med myelomatose i plateau-fase, som ikke har reageret på pneumokokimmunisering.
- Hypogammaglobulinæmi hos patienter efter allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
- Medfødt aids med recidiverende bakterieinfektioner.

Immunmodulation hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med høj blødningsrisiko eller før kirurgiske indgreb for at korrigere trombocytallet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki syndrom.

4.2 Dosering og administration

Substitutionsterapi bør kun påbegyndes og administreres under supervision af en læge med erfaring i behandling af immundefekter.

Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Ved substitutionsterapi kan der være behov for individuel dosering til den enkelte patient, afhængigt af den farmakokinetiske og kliniske respons. De følgende dosisregimer er vejledende.

Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer

Dosisregimet skal give en IgG-koncentration umiddelbart forud for næste dosering på mindst 5 - 6 g/l. Ligevægt indtræder 3-6 måneder efter behandlingsopstart. Anbefalet startdosis er 0,4 - 0,8 g/kg legemsvægt én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Den påkrævede dosis til opretholdelse af en dalkoncentration på 5-6 g/l er i størrelsesordenen 0,2-0,8 g/kg/måned. Efter opnåelse af ligevægt varierer dosisintervallet fra 3 til 4 uger.

Koncentrationen umiddelbart forud for næste dosering bør måles og vurderes i relation til infektionsincidensen. For at reducere infektionshyppigheden kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte mod højere dalkoncentrationer.

Hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, hvor profylaktiske antibiotika har sviget; hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med myelomatose i plateau-fasen, som ikke har reageret på pneumokokimmunisering; medfødt aids med recidiverende bakterieinfektioner.

Anbefalet dosis er 0,2-0,4 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Hypogammaglobulinæmi hos patienter efter allogene hæmopoietisk stamcelletransplantation

Anbefalet dosis er 0,2-0,4 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge. Dalkoncentrationen skal holdes på over 5 g/l.

Primær immun trombocytopeni

Der findes to forskellige doseringsskemaer:

- 0,8-1 g/kg; dosis kan gentages én gang inden for 3 dage
- 0,4 g/kg dagligt i 2-5 dage.

Behandlingen kan gentages i tilfælde af tilbagefald.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag over 5 dage.

Kawasakis syndrom

Der kan gives 1,6-2,0 g/kg legemsvægt i delte doser over 2 til 5 dage. Alternativt kan der gives 2,0 g/kg legemsvægt som enkeltdosis. Patienterne skal samtidig behandles med acetylsalicylsyre.

Dosisanbefalingerne er opsummeret i nedenstående tabel:

Indikation	Dosis	Injektionsfrekvens
Substitutionsterapi ved primær immundefekt	- startdosis: 0,4 - 0,8 g/kg legemsvægt - derefter: 0,2 - 0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå en IgG-dalkoncentration på mindst 5 - 6 g/l
Substitutionsterapi ved sekundær immundefekt	0,2 - 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå en IgG-dalkoncentration på mindst 5 - 6 g/l
Medfødt aids	0,2 - 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Hypogammaglobulinæmi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation	0,2 - 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå en IgG dalkoncentration over 5 g/l
Immunmodulation:		
Primær immun trombocytopeni	0,8 - 1 g/kg legemsvægt eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, gentages eventuelt én gang inden for 3 dage i 2 - 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dage
Kawasakis syndrom	1,6 - 2 g/kg legemsvægt eller 2 g/kg legemsvægt	fordelt på doser over 2 - 5 dage sammen med acetylsalicylsyre i én dosis sammen med acetylsalicylsyre

Pædiatrisk population

Flebogamma DIFs 100 mg/ml er kontraindiceret til børn i alderen 0-2 år (se pkt. 4.3).

Dosering for børn og unge (2-18 år) er ikke forskellig fra dosering til voksne, da doseringen for hver indikation gives efter kropsvægt og justeres efter det kliniske resultat for ovennævnte tilstande.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Flebogamma DIF 100 mg/ml bør infunderes intravenøst med en initial infusionshastighed på 0,01 ml/kg/minut i de første 30 minutter. Hvis patienten tåler dette, kan infusionshastigheden øges gradvist til 0,02 ml/kg/minut i de næste 30 minutter. Igen, hvis patienten tåler dette, øges til

0,04 ml/kg/minut i de næste 30 minutter. Hvis patienten tåler infusionen, kan infusionshastigheden øges gradvist i trin à 0,02 ml/kg/minut med 30-minutters intervaller til maksimalt 0,08 ml/kg/minut.

Det er blevet rapporteret, at hyppigheden af bivirkninger over for IVIg stiger i takt med infusionshastigheden. Infusionshastighederne under de initial infusioner skal være langsomme. Hvis der ingen bivirkninger er, kan infusionshastigheden for efterfølgende infusioner langsomt øges til den maksimale hastighed. For patienter, der oplever bivirkninger, tilrådes det at reducere infusionshastigheden i efterfølgende infusioner og begrænse den maksimale hastighed til 0,04 ml/kg/minut eller indgive IVIg i en koncentration på 5 % (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed over for humane immunglobuliner, specielt hos patienter med antistoffer mod IgA.

Fructoseintolerans (se pkt. 4.4).

Hos spædbørn og småbørn (i alderen 0-2 år) er arvelig fructoseintolerans (HFI) ikke nødvendigvis diagnosticeret endnu og kan være letal, hvorfor de ikke må få dette lægemiddel.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol per ml og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Hos personer over 2 år med HFI udvikles en spontan aversion for fructose-indeholdende mad, og den kan kombineres med fremkomst af symptomer (opkastning, mave-tarm-problemer, apati, vækst- og vægthæmning). Derfor skal der optages en detaljeret sygehistorie med hensyn til HFI-symptomer for hver patient, før de får Flebogamma DIF.

I tilfælde af uagtsom anvendelse eller mistanke om fructoseintolerans skal infusionen omgående stoppes, normal glykæmi genoprettes og organfunktionen stabiliseres ved hjælp af intensiv pleje.

Der forventes ikke interferens med måling af blodglucose.

Visse alvorlige bivirkninger kan skyldes infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed, der er angivet i pkt. 4.2, skal følges nøje. Patienten skal monitoreres og observeres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere

- ved høj infusionshastighed
- hos patienter, der får humant normalt immunglobulin for første gang, eller - i sjældne tilfælde - når patienten skifter humant normalt immunglobulinpræparat, eller hvis der er gået lang tid siden forrige infusion.

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienten:

- ikke er overfølsom over for humant normalt immunglobulin, ved indledningsvist at injicere præparatet langsomt (med en initial infusionshastighed på 0,01 ml/kg/minut).
- monitoreres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionstiden. Det er særligt vigtigt, at patienter, som ikke tidligere har modtaget humant normalt immunglobulin, som skifter fra et andet IVIg-præparat, eller som har haft en længere pause siden forrige infusion, monitoreres under den første infusion og i den første time derefter, så tegn på eventuelle bivirkninger opdages. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter infusion.

I tilfælde af bivirkninger skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses. Hvilken behandling der er påkrævet til afhjælpning af bivirkningen, afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad. I tilfælde af shock skal standardbehandling gives.

Hos alle patienter kræver administration af IVIg:

- tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusion
- monitorering af diuresen
- monitorering af serumkreatinin
- undladelse af samtidig brug af loop-diuretika

Overfølsomhed

Ægte overfølsomhedsreaktioner er sjældne. De kan forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer.

IVIg er ikke indikeret hos patienter med selektiv IgA-defekt, hvor IgA-defekten er den eneste væsentlige abnormitet.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin fremkalde blodtryksfald med anafylaktisk reaktion, selv hos patienter, som hidtil har tålt behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboemboli

Der er klinisk bevis for en sammenhæng mellem indgivelse af IVIg og tromboemboliske episoder såsom myokardieinfarkt, hjerneblødning (inkl. apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som menes at hænge sammen med en relativ forøgelse af blodviskositeten grundet den høje tilførsel af immunglobulin til patienter i risikogruppen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination og infusion af IVIg til adipøse patienter, patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske episoder (fx høj alder, hypertension, diabetes mellitus eller tidligere vaskulære sygdomme eller tromboemboliske episoder, patienter med erhvervet eller medfødt trombofili, patienter med længerevarende immobilisering, patienter med svær hypovolæmi samt patienter med sygdomme, der øger blodviskositeten).

Til patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

Akut nyresvigt

Der er indberetninger om akut nyresvigt hos patienter i behandling med IVIg. I de fleste tilfælde er risikofaktorerne blevet identificeret: eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, adipositas, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion skal seponering af IVIg overvejes.

Indberetninger om nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er blevet forbundet med brug af mange af de godkendte IVIg-præparater indeholdende forskellige hjælpestoffer som saccharose, glucose og maltose, men de, der indeholder saccharose som stabilisator, tegnede sig for en uforholdsmæssig stor andel af det samlede antal indberetninger. Hos risikopatienter kan det overvejes at anvende IVIg-præparater, der ikke indeholder disse hjælpestoffer. Flebogamma DIF indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose.

Til patienter med risiko for akut nyresvigt bør IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling. Seponering af IVIg har resulteret i remission af AMS i løbet af adskillige dage uden sequælae. Syndromet opstår sædvanligvis

inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Undersøgelse af cerebrospinalvæsken er ofte positiv for pleocytose med op til adskillige tusinde celler pr. mm³, hovedsageligt forskellige typer granulocytter, og forhøjede proteinniveauer på op til adskillige hundrede mg/dl. AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høj dosis (2 g/kg).

Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtype-antistoffer, der kan fungere som hæmolysiner og inducere *in vivo coating* af røde blodlegemer med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombs test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling pga. øget sekvestrering af erythrocytter. IVIg-modtagere skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).

Interferens med serologisk testning

Efter infusion af immunglobulin kan en forbigående stigning i passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i falsk positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer til røde blodlegemers antigener, fx A, B, D, kan interferere med nogle serologiske test af røde blodlegemers antistoffer, fx direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs test).

Stoffer, der kan overføres

Standardforholdsreglerne til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/eliminering af vira i fremstillingsproceduren. På trods af dette kan overførsel af smitstof ikke fuldstændig udelukkes, når der anvendes præparater fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også nye eller hidtil ukendte vira og andre patogener.

De implementerede forholdsregler anses for at være effektive mod kappebærende vira såsom HIV, HBV og HCV samt mod ikke-kappebærende vira som HAV og parvovirus B19.

Kliniske erfaringer tyder på, at hepatitis A eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner. Endvidere antages antistofindholdet at bidrage væsentligt til virussikkerhed.

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og præparatnavn, hver gang Flebogamma DIF gives til en patient, så man således registrerer forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

Sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse tydede på, at infusion af Flebogamma DIF 100 mg/ml hyppigere var forbundet med potentielt relaterede bivirkninger end infusion af Flebogamma DIF 50 mg/ml (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Monitorering af vitale parametre anbefales, når Flebogamma DIF administreres til pædiatriske patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vacciner med levende svækket virus

Behandling med immunglobulin kan svække virkningen af vacciner med levende svækket virus som fx mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder. Efter indgivelse af dette lægemiddel bør der gå mindst 3 måneder inden vaccination med vacciner

indeholdende levende svækket virus. Virkningen af vacciner mod mæslinger kan være svækket i op til et år. Derfor bør antistofstatus kontrolleres hos patienter, der får vaccine mod mæslinger.

Pædiatrisk population

Interaktionerne nævnt for voksne forventes også at kunne forekomme hos børn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden ved brugen af dette lægemiddel under graviditet er ikke påvist i kontrollerede kliniske forsøg. Der bør derfor udvises forsigtighed ved ordination til gravide og ammende kvinder. IVIg-præparater er vist at krydse placenten, i stigende grad efter tredje trimester. Kliniske erfaringer med immunglobuliner viser, at der ikke forventes skadelige virkninger på svangerskabet eller på fosteret og den nyfødte.

Amning

Immunglobuliner udskilles i mælk og kan bidrage til at beskytte den nyfødte mod patogener, der kan trænge ind via slimhinder.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Visse bivirkninger, der er forbundet med Flebogamma DIF, som fx svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil bivirkningerne er ophørt.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Almindelige bivirkninger er kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, ledsmerter, lavt blodtryk og moderate lændesmerter.

I sjældne tilfælde kan humane normale immunglobuliner fremkalde pludseligt blodtryksfald og i enkeltstående tilfælde anafylaktisk shock, også hos patienter, som ikke har vist overfølsomhed ved tidligere behandling.

Der er set tilfælde af reversibel aseptisk meningitis og sjældne tilfælde af forbigående hudreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus - hyppighed ikke kendt) ved behandling med humant normalt immunglobulin. Reversible hæmolytiske reaktioner er observeret hos patienter, særligt dem med blodtype A, B og AB. I sjældne tilfælde kan der opstå transfusionskrævende hæmolytisk anæmi efter IVIg-behandling med høje doser (se også pkt. 4.4).

Der er observeret forhøjet serumkreatinin og/eller akut nyresvigt.

Meget sjældent: Tromboemboliske reaktioner såsom myokardieinfarkt, apopleksi, lungeemboli og dyb venetrombose.

Angående sikkerhed i forbindelse med stoffer, der kan overføres, henvises til pkt. 4.4.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Der er observeret stigning i hyppigheden af bivirkninger gennem de kliniske forsøg, som sandsynligvis var relateret til den øgede infusionshastighed (se pkt. 4.2).

Nedenstående tabel er sammenfattet i henhold til MedDRAs systemorganklasser (SOC og foretrukken betegnelse).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til følgende konvention:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)
- Meget sjældent ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger (ADR'er) i kliniske studier med Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza, urinvejsinfektion	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Bicytopeni, leukopeni	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed, radikulært syndrom, vasovagal synkope, tremor	Ikke almindelig
Øjne	Conjunctivitis, makulopati, fotofobi	Ikke almindelig
Øre og labyrint	Ørepine, vertigo	Ikke almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Almindelig
	Diastolisk hypertension, rødmen, hæmatom, hypertension, systolisk hypertension, trombose	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Postnasalt dryp, sinussmerter, hvæsen	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
	Abdominal udspiling, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, diarré, flatulens, Opkastninger	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Akne, ekkymose, erytem, pruritus, udslæt	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte, myalgi	Almindelig
	Artralgi, muskeltkræmper, muskelstræmhed, nakkesmerter, smerter i lemmer	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter, pyrexi, rystelser	Almindelig
	Ubehag i brystkassen, brystsmerte, kulderystelser, træthed, fryser, føler sig rastløs, influenzaagtige symptomer, infusionsrelateret reaktion, erytem på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, generel utilpashed, perifert ødem	Ikke almindelig
Undersøgelser	Øget kropstemperatur	Almindelig
	Fald i diastolisk blodtryk, stigning i blodtryk, stigning i systolisk blodtryk, fald	Ikke almindelig

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Bivirkninger	Hyppighed
	i hæmoglobin, øget hjertefrekvens	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger efter markedsføring, efter begge koncentrationer var godkendt, var brystsmerte, ansigtsrødme, blodtryksstigning og blodtryksfald, utilpashed, dyspnø, kvalme, opkastning, pyreksi, rygsmerter, hovedpine og kulderystelser.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsresultaterne for 4 pædiatriske patienter (≤ 17 år), der var inkluderet i PID-studiet, samt resultaterne for de 12 børn (i alderen 3 til 16 år), der var inkluderet i ITP-studiet, blev evalueret. Det blev observeret, at hovedpine, kulderystelser, pyreksi, kvalme, opkastning, hypotension, øget puls og rygsmerter var hyppigere hos børn end hos voksne. Cyanose blev rapporteret hos ét barn, men ikke hos voksne. Vurdering af vitale tegn i kliniske studier hos den pædiatriske population indikerede ikke noget mønster for klinisk relevante forskelle.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk, E-mail: dkma@dkma.dk.

4.9 Overdosering

Overdosis kan medføre væske-*overload* og hyperviskositet, især hos patienter i risikogruppen, herunder ældre patienter eller patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Information om overdosering hos børn er ikke blevet fastlagt med Flebogamma DIF. Som hos den voksne population kan overdosering imidlertid medføre væske-*overload* og hyperviskositet som ved ethvert andet intravenøst immunglobulin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod smitstoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer hos normalbefolkningen. Det fremstilles normalt ud fra plasma poolen af mindst 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-undereklasser er omtrent proportional med fordelingen i naturligt humant plasma.

Tilstrækkelige doser af dette lægemiddel kan bringe unormalt lave niveauer af immunglobulin G tilbage til normalt niveau.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men omfatter immunmodulerende virkning.

Der er udført tre kliniske forsøg med Flebogamma DIF, et vedrørende substitutionsterapi til patienter med primær immundefekt (med både voksne og børn over 6 år) og to vedrørende immunmodulation, hos patienter med idiopatisk trombocytopenisk purpura (ét med voksne patienter og et andet med både voksne og børn i alderen 3-16 år).

I et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse, der omfattede 66 patienter, udviste Flebogamma DIF 100 mg/ml en større hyppighed (18,46 %, n=24/130) af infusioner forbundet med potentielt relaterede bivirkninger end Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). Imidlertid havde en forsøgsperson, der fik Flebogamma DIF 100 mg/ml, lette episoder med hovedpine under alle infusioner, og en anden patient havde 2 episoder med pyreksi under 2 infusioner. Det er værd at tage med i betragtning, at disse 2 forsøgspersoner bidrog til den større hyppighed af infusioner med reaktioner i denne gruppe. Der var ingen andre forsøgspersoner i de to grupper, der havde mere end 1 infusion med bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af humant normalt immunglobulin opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed i recipientens kredsløb. Det fordeler sig relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske, og efter 3-5 dage opnås ligevægt mellem det intra- og det ekstravaskulære rum.

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på 34-37 dage. Halveringstiden kan variere fra patient til patient, især ved primær immundefekt.

IgG- og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det reticuloendoteliale system.

Pædiatrisk population

Der forventes ingen forskelle i de farmakokinetiske egenskaber hos den pædiatriske population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført enkelt dosis-toksicitetsforsøg på rotter og mus. Sikkerheden ved Flebogamma DIF understøttes af, at der i de ikke-kliniske studier med Flebogamma DIF i doser på op til 2500 mg/kg legemsvægt ikke konstateredes mortalitet eller bekræftet relevante bivirkninger i åndedrætsorganer, kredsløb og centralnervesystem hos de behandlede dyr.

Flerdosis-toksicitetsforsøg samt studier vedrørende embryoføtal toksicitet kan ikke udføres grundet tilførsel af og interferens med antistoffer. Lægemidlets virkning på den nyfødtes immunsystem er ikke blevet undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

D-sorbitol
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml, 100 ml eller 200 ml opløsning i hætteglas (type II-glas) med prop (klorbutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lægemidlet bør have stue- eller legemstemperatur før brug.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul. Opløsninger, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/404/006-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2007

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10/2018

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.