

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 50 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia..... 50 mg  
(josta vähintään 97 % on IgG:tä)

Yksi 10 ml pullo sisältää: 0,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia  
Yksi 50 ml pullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia  
Yksi 100 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia  
Yksi 200 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia  
Yksi 400 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):

IgG<sub>1</sub> 66,6 %  
IgG<sub>2</sub> 28,5 %  
IgG<sub>3</sub> 2,7 %  
IgG<sub>4</sub> 2,2 %

IgA-sisällön maksimimäärä on 50 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

Flebogamma DIF on isotoninen, jonka osmolaliteetti on 240 – 370 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus (ks. kohta 4.4)
- hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut
- hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen
- hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoieettisen kantasolujensiirron jälkeen

- synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita.

#### Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (2–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaari immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombosyyttimäärän korjaamiseen ennen leikkausta
- Guillain–Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunipuutostilojen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoidossa annos voidaan joutua määräämään potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annokset ovat vain ohjeellisia.

### Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Hoito-ohjelman avulla pitää saavuttaa IgG:n minimipitoisuus 5–6 g/l (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota). Hoidon aloittamisesta tasapainon saavuttamiseen menee 3–6 kuukautta. Suosituksen mukainen aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, minkä jälkeen annoksen pitää olla ainakin 0,2 g/kg annettuna kolmesta neljään viikon välein.

Minimipitoisuuden 5-6 g/l saavuttamiseksi annoksen pitää olla suunnilleen 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, lääkettä annetaan 3–4 viikon välein.

Lääkkeen minimipitoisuus pitää mitata ja arvioida infektiotapahtuman yhteydessä. Infektiotapausten vähentämiseksi, voi olla tarpeen lisätä annostusta ja tähdätä korkeampaan minimipitoisuuteen.

Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut, hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, ja joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen, sekä synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita

Suosituksen mukainen annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

### Hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoieettisen kantasolujensiirron jälkeen

Suosituksen mukainen annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein. Minimipitoisuudet on pidettävä yli 5 g/l.

### Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä. Tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

### Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan.

### Kawasakin tauti

1,6–2,0 g/kg useampana annoksena 2–5 päivän aikana tai 2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylialisyyliihappoa.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos</b>	<b>Injektioiden tiheys</b>
<u>Korvaushoito</u> – <i>primaari immuunipuutos</i>	Alkuannos: 0,4–0,8 g/painokilo sen jälkeen: 0,2–0,8 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
<u>Korvaushoito</u> – <i>sekundaarinen immuunipuutos</i>	0,2–0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
– <i>synnynnäinen AIDS</i>	0,2–0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) allogeenisen hematopoieettisen kantasolujensiirron jälkeen	0,2–0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG:n minimipitoisuuden yli 5 g/l saavuttamiseksi
<u>Immunomodulaatio</u>		
– <i>Primaari immuunitrombositopenia (ITP)</i>	0,8–1 g/painokilo tai 0,4 g/painokilo/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
– <i>Guillain-Barrén oireyhtymä</i>	0,4 g/painokilo/vrk	5 päivän ajan
– <i>Kawasakin tauti</i>	1,6–2 g/painokilo tai 2 g/painokilo	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana asetyylialisyyliihapon lisäksi yhtenä annoksena asetyylialisyyliihappohoidon lisäksi kanssa

### *Pediatriset potilaat*

Flebogamma DIF 50 mg/ml on vasta-aiheinen 0–2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Annostus lapsille ja nuorille (2–18 vuotta) ei poikkea aikuisten annostuksesta. Koska annostus kutakin indikaatiota kohden annetaan per ruumiinpaino, ja sitä yllä mainituissa tiloissa säädetään kliinisen tuloksen mukaan.

#### Antotapa

Laskimoon.

Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmistetta annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,01 - 0,02 ml/kg/min. Jos potilas sietää hoitoa hyvin (ks. kohta 4.4), infuusionopeutta voidaan vähitellen lisätä maksiminopeuteen 0,1 ml/kg/min.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, etenkin potilailla, joiden veressä on IgA-vasta-aineita.

Fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).

Vauvoilla ja nuorilla lapsilla (0–2-vuotiailla) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu ja se voi olla hengenvaarallinen, joten heille ei saa antaa tätä lääkettä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sorbitoli

**Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia. Lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.**

**Yli 2-vuotiaalle perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyyttä fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä).**

**Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia.**

**Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.**

**Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määrittämiseen.**

Infuusionopeuteen voi liittyä joitakin vakavia haittavaikutuksia lääkkeelle. Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta pitää huolellisesti noudattaa. Potilaita pitää tarkkailla huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta koko infuusion ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä normaalia useammin, kun:

- infuusionopeus on suuri
- potilaalle annetaan ihmisen normaalia gammaglobuliinia ensimmäistä kertaa, tai joskus harvoin kun aiemmin käytetty ihmisen normaali immunoglobuliinivalmiste vaihdetaan toiseen valmisteeseen tai kun edellisestä infuusiosta on pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injisoimalla alussa ainetta hitaasti 0,01–0,02 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusionopeutta pitää pienentää tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutusten laadusta ja vakavuudesta. Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että:

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään.

### Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita.

IVIg ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, ja kyseinen puutos on ainoa huolta aiheuttava poikkeama.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa joissakin harvoissa tapauksissa verenpaineen laskua, josta seuraa anafylaktinen reaktio, vaikka potilaat olisivat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

### Tromboembolismi

Kliinisiä todisteita on saatu IVIg-hoidon ja tromboembolisten haittavaikutusten, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriöiden (halvaus mukaan lukien), keuhkoveritulpan ja syvälaskimotromboosin yhteydestä. Näiden arvellaan johtuvan veren viskositeetin lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskipotilailla. On oltava erityisen varovainen, kun IVIg-hoitoa ja infuusiota määrätään ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo tromboottisia riskitekijöitä (kuten korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, verisuonisairauksia tai verisuonitukoksia tai potilaille, joilla on hankittu tai peritty tromboositaipumus, liikkumattomina kauan olleille potilaille, vaikeasti hypovoleemisille potilaille ja potilaille, joilla on veren viskositeettia lisääviä sairauksia).

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

### Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten äkillistä vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa riskitekijät, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt munuaisille haitalliset lääkevalmisteet tai yli 65 vuoden ikä, on tunnistettu.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Vaikka munuaisten toimintahäiriöt ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta on yhdistetty useiden lisensoitujen IVIg-tuotteiden käyttöön, erilaisia apuaineita kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia sekä sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on epäsuhtaisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-tuotteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Flebogamma DIF ei sisällä sakkaroosia, maltoosia eikä glukoosia.

Potilaille, joilla on munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

### Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Keskeyttämällä IVIg-hoito oireyhtymä on saatu pysähtymään muutaman päivän kuluessa ilman jälkitauteja. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen.

Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per mm<sup>3</sup>, etupäässä granulosityyisestä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningeiittioreyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

### Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta.

IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyytioireiden varalta. (Ks. kohtaa 4.8.)

### Serologisten kokeiden häiriöt

Immunoglobuliini-infuusion jälkeen passiivisesti potilaan vereen siirtyneiden erilaisten vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen voi johtaa harhaanjohtaviin tuloksiin serologisissa kokeissa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasta-ainemäärittämiä, esim. suoraa antiglobuliinimäärittäystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

### Taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on standardimenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja virusten inaktivoinnissa/poistossa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin HIV, HBV ja HCV sekä sellaisia vaipattomia viruksia vastaan kuin HAV ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavia kliinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien kanssa, ja niiden vasta-ainepitoisuudellakin lienee suuri merkitys virusturvallisuuden kannalta.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Flebogamma DIF:ia annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

### Pediatriiset potilaat

Potilaan elintoimintojen seuraamista suositellaan, kun Flebogamma DIF:ia annetaan pediatriisille potilaille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto voi heikentää elävien, heikennettyjen virusrokotusten, kuten tuhka-, vihuri- ja vesirokko- sekä sikotautirokotusten tehoa kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen. Tämän valmisteen annon jälkeen on odotettava kolme kuukautta, ennen kuin eläviä, heikennettyjä virusrokotuksia annetaan potilaalle. Tuhkarokon kohdalla tämä heikennys voi kestää jopa vuoden.

Tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden tulisikin tarkistuttaa vasta-ainepitoisuutensa.

## Pediatriset potilaat

On odotettavissa, että samat yhteisvaikutukset kuin aikuisilla voi esiintyä pediatriisilla potilailla.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. IVIg-tuotteiden on osoitettu läpäisevän istukan, enenevässä määrin viimeisen kolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

#### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon, ja ne voivat edistää vastasyntyneen suojausta limakalvon läpäiseviltä patogeeneiltä.

#### Hedelmällisyys

Kliiniset kokeet immunoglobuliinilla esittävät, että haittavaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Eräät Flebogamma DIF:iin liittyvät haittavaikutukset, kuten huimaus, saattavat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaiden, jotka kokevat haittavaikutuksia hoidon aikana, on odotettava kunnes nämä haittavaikutukset ovat hävinneet, ennen kuin he ajavat ajoneuvoja tai käyttävät koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ajoittaisia haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipuja, verenpaineen alenemista ja kohtalaista alaselän särkyä, saattaa esiintyä.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi poikkeuksellisesti aiheuttaa äkillistä verenpaineen laskua ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen shokin, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmillä hoitokerroilla yliherkkä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu tapauksia, joissa esiintyy korjaantuvaa (reversible) aseptista meningiittiä, ja harvoja tapauksia, joissa esiintyy ohimeneviä ihoreaktioita (myös ihon punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) - esiintymistiheys tuntematon). Palautuvia hemolyyttisiä reaktioita on havaittu erityisesti A-, B- ja AB-veriryhmien potilailla. Harvinainen, verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia saattaa kehittyä suurilla IVIg-annoksilla tapahtuneen hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvoin: tromboembolisia reaktioita, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi.

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4

### Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Alla olevassa taulukossa esitetään MedDRA-järjestelmän mukainen elinluokitus (SOC and Preferred Term Level).

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

- hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten (ADRs) esiintyvyys Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

<b>MedDRAn elinluokitus (SOC)</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio, hypertensio, diastolinen hypertensio, verenpaineen vaihtelut	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus, yskä, hengityksen vinkuminen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ylävatsakipu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma, kutiseva ihottuma, kosketusihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu, nivelkipu, myalgia, lihaskouristukset	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, injektioaikan reaktiot	Yleinen
	Vilunpuistatukset, voimattomuus, kipu, antopaikan tulehdus, antopaikan ödeema, antopaikan kipu, antopaikan kutina, antopaikan turvotus, implantin siirtyminen	Melko harvinainen
Tutkimukset	Positiivinen Coombs-testi, systolinen verenpaine alentunut, systolinen verenpaine kasvanut, kehon lämmön nousu	Melko harvinainen

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Useimmin raportoituja markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia valmisteen molempien pitoisuuksien myyntiluvan saannin jälkeen olivat rintakipu, punastuminen, nousut tai laskenut verenpaine, huonovointisuus, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, kuume, selkäkipu, päänsärky ja kylmänväreet.

### Pediatriiset potilaat

Turvallisuustulokset arvioitiin PID-tutkimuksessa mukana olleen 29 pediatriksen potilaan ( $\leq 17$  vuoden ikäisen) kohdalla. Tällöin todettiin, että päänsärlyn, kuumeen, takykardian ja hypotension osuus oli



suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Pediatristen potilaiden elintoimintojen arvioinnissa kliinisten tutkimusten yhteydessä ei todettu kliinisesti relevantteja säännönmukaisesti toistuvia muutoksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin etenkin riskipotilailla, joita ovat iäkkäät potilaat ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

#### Pediatriset potilaat

Vahvistettua tietoa Flebogamma DIF:in yliannostuksesta lapsilla ei ole. Yliannostus voi kuitenkin, niin kuin aikuisilla, johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin, kuten muillakin suonsisäisillä immunoglobuliineilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, laskimoannosteluun, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, joka on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa.

Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta saattavat palauttaa epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n tasot normaaleiksi.

Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia. Kroonisille ITP-potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa saavutettiin verihiutaleiden mediaanitason merkittävää kasvua (64 000/ $\mu$ l), vaikka normaaleja tasoja ei saavutettukaan.

Flebogamma DIF:illa tehtiin kolme kliinistä tutkimusta, joista kaksi oli primaarista immuunipuutosta sairastavien potilaiden korvaushoitotutkimusta (yksi sekä aikuisilla että yli 10-vuotiailla lapsilla ja toinen 2–16-vuotiailla lapsilla), ja kolmas oli immunologista trombosytopeenistä purppuraa sairastavien aikuisten potilaiden immunomodulaatiotutkimus.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi infuusion jälkeen biologisesti täysin käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa. Se jakautuu varsin nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaristen lihasaitioiden välillä saavutetaan noin 3–5 päivässä.

Flebogamma DIF 50 mg/ml -valmisteen puoliintumisaika on noin 30–32 päivää. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen potilaiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole odotettavissa eroja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja hiirillä on tehty toksisuustutkimuksia yksittäisannoksilla. Flebogamma DIF:illä tehdyissä ei-kliniisissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat enintään 2 500 mg/kg, ei esiintynyt kuolleisuutta eikä valmisteella hoidetuilla eläimillä ilmennyt vahvistettuja, relevantteja haittavaikutuksia hengityselimissä, verenkierrossa tai keskushermostossa, mikä tukee Flebogamma DIF:in turvallisuutta.

Kokeet toistuvaisannosten toksisuudesta sekä alkion ja sikiön toksisuuskokeet eivät ole mahdollisia toteuttaa vasta-aineinduktion ja vasta-ainetuotannon häiriöiden vuoksi. Tuotteen vaikutuksia vastasyntyneiden immuunijärjestelmään ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

D-sorbitoli  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Kaksi vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C:ssa.  
Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml tai 400 ml liuospullo (tyypin II lasia), jossa on korkki (klorobutylikumia).

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameaa tai sakkaantunutta liuosta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/404/001-005

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 10/2018**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta  
<http://www.ema.europa.eu>.