

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humant normalt immunoglobulin (IVIg)

Én ml inneholder:

Humant normalt immunoglobulin.....100 mg  
(renhet på minst 97% IgG)

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 5 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml inneholder: 10 g humant normalt immunoglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml inneholder: 20 g humant normalt immunoglobulin

Distribusjon av IgG-underklasser (omtrentverdier):

IgG<sub>1</sub> 66,6 %

IgG<sub>2</sub> 27,9 %

IgG<sub>3</sub> 3,0 %

IgG<sub>4</sub> 2,5 %

Maksimalt IgA-innhold er 100 mikrogram/ml.

Produsert fra humant plasma.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én ml inneholder 50 mg D-sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller lett opaliserende, og fargeløs eller lyst gul.

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Erstatningsterapi for voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immunsvikt-syndromer med redusert antistoffproduksjon (se punkt 4.4)
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, der profylakse med antibiotika har feilet
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner i platåfase myelomatosepasienter som ikke responderer på pneumokokkvaksine
- Hypogammaglobulinemi hos pasienter etter hematopoietisk allogen stamcelletransplantasjon (HSCT)
- Medfødt AIDS med tilbakevendende bakterieinfeksjoner

## Immunmodulering hos voksne, barn og ungdom (2-18 år) i:

- Primær immuntrombocyttopeni (ITP), hos pasienter med høy risiko for blødning eller forut for kirurgi for å regulere blodplatetallet
- Guillain Barré syndrom
- Kawasaki sykdom

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Erstatningsterapi bør startes og overvåkes av lege som har erfaring fra behandling av immunsvikt.

#### Dosering

Dosen og doseregime avhenger av indikasjonen.

I erstatningsterapi vil det kunne være nødvendig å tilpasse dosen til hver enkelt pasient avhengig av den farmakokinetiske og kliniske responsen. Følgende doseringsregime gis som en veiledning.

#### Erstatningsterapi ved primære immunsviktsyndromer

Doseregimet bør nå et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 5 - 6 g/l. Tre til seks måneder er nødvendig etter igangsatt behandling for at utbalansering skal oppstå. Anbefalt startdose er 0,4 - 0,8 g/kg gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver tredje til fjerde uke.

Den nødvendige dosen for å nå et bunnivå på 5 - 6 g/l ligger omkring 0,2 - 0,8 g/kg/måned. Doseintervallet etter at stabil tilstand er oppnådd kan variere fra 3 - 4 uker.

Bunnivåer skal måles og vurderes i samband med infeksjonshyppighet. For å redusere infeksjonsratene, kan det være nødvendig å øke dosen og sette høyere bunnivåverdier som mål.

#### Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, i hvilke profylakse med antibiotika har mislyktes; hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner i platåfase myelomatosepasienter som ikke responderer på pneumokokkvaksinering; medfødt AIDS med tilbakevendende bakterieinfeksjoner

Anbefalt dose er 0,2 - 0,4 g/kg hver tredje til fjerde uke.

#### Hypogammaglobulinemi hos pasienter etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Anbefalt dose er 0,2 - 0,4 g/kg hver tredje til fjerde uke. Bunnivåene må vedlikeholdes over 5 g/l.

#### Primær immuntrombocyttopeni

Det er to alternative behandlingsplaner:

- 0,8 - 1 g/kg gitt på dag én; denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager
- 0,4 g/kg gitt daglig i to til fem dager.

Behandlingen kan gjentas dersom det oppstår tilbakefall.

#### Guillain Barré syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dager.

### Kawasaki sykdom

1,6 - 2,0 g/kg skal administreres i oppdelte doser i løpet av to til fem dager, eller 2,0 g/kg i en enkelt dose. Pasienter skal behandles med acetylsalisylsyre samtidig.

De anbefalte dosene er oppsummert i følgende tabell:

<b>Indikasjon</b>	<b>Dose</b>	<b>Injeksjonshyppighet</b>
Erstatningsterapi ved primær immunsvikt	- startdose 0,4 - 0,8 g/kg - deretter: 0,2 - 0,8 g/kg	hver 3 - 4 uke for å oppnå IgG bunnivå på minst 5 - 6 g/l
Erstatningsterapi ved sekundær immunsvikt	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3 - 4 uke for å oppnå IgG bunnivå på minst 5 - 6 g/l
Medfødt AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3 - 4 uke
Hypogammaglobulinemi (< 4 g/l) hos pasienter etter allogen hematopoietisk stamscelletransplantasjon	0,2 - 0,4 g/kg	hver 3 - 4 uke for å oppnå IgG- bunnivåer over 5 g/l
Immunmodulering:		
Primær immuntrombocyttopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt en gang innen 3 dager  i 2 til 5 dager
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasaki sykdom	1,6 - 2 g/kg eller 2 g/kg	i oppdelte doser i 2 - 5 dager sammen med acetylsalisylsyre  i én dose sammen med acetylsalisylsyre

### Pediatrik populasjon

Flebogamma DIF 100 mg/ml er kontraindisert hos barn i alderen 0 til 2 år (se pkt. 4.3).

Doseringen for barn og ungdom (0-18 år) er ikke forskjellig fra for voksne, da doseringen for hver indikasjon blir gitt basert på kroppsvekt og justert etter klinisk resultat av ovenforstående betingelser.

### Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Flebogamma DIF 100 mg/ml bør gis som intravenøs infusjon med en utgangshastighet på 0,01 ml/kg/min de første 30 minuttene. Dersom dette er tolerert, øk administrasjonshastigheten til 0,02 ml/kg/min de neste 30 minuttene. Videre, hvis tolerert, øk til 0,04 ml/kg/min de tredje 30 minuttene. Hvis pasienten tolererer infusjonen godt, kan man videre øke infusjonen med 0,02 ml/kg/min for hvert intervall på 30 minutter opp til det maksimale på 0,08 ml/kg/min.

Det har vært rapportert at hyppigheten av bivirkninger til IVIg øker med infusjonshastigheten. Infusjonshastigheten bør være lav ved de første infusjonene. Hvis ingen bivirkning oppstår, øker man sakte infusjonshastigheten til maksimal hastighet. For pasienter som registrerer bivirkninger, anbefales det å senke infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner og å begrense maksimal hastighet til 0,04 ml/kg/min, eller å gi en 5 % konsentrasjon av IVIg (se punkt 4.4).

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se punkt 4.4).

Overfølsomhet overfor humane immunoglobuliner, spesielt hos pasienter med antistoffer mot IgA. Fruktoseintoleranse (se punkt 4.4).

Hos spedbarn og småbarn (0–2 år), kan det være at arvelig fruktoseintoleranse (HFI) ennå ikke er diagnostisert. Da dette kan være livstruende skal disse pasientene ikke motta dette legemidlet.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sorbitol

**Hver ml av dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse må ikke ta denne medisinen.**

**Hos personer over 2 år med HFI, utvikles en spontan aversjon for fruktoseholdige matvarer, eventuelt i kombinasjon med symptomer (oppkast, gastrointestinale forstyrrelser, apati, forsinket høyde- og vektøkning). Det må derfor opptas detaljert anamnese med hensyn til HFI-symptomer fra pasientene før de får Flebogamma DIF.**

**Ved eventuell utilsiktet administrering og mistanke om fruktoseintoleranse, må infusjonen stoppes umiddelbart, normalt blodsukkernivå må gjenopprettes og organfunksjoner stabiliseres ved bruk av øyeblikkelig hjelp.**

**Det forventes ikke påvirkning på blodsuktermålingen.**

Visse alvorlige bivirkninger kan knyttes til infusjonshastigheten. Anbefalt infusjonshastighet gitt under pkt. 4.2 må følges nøye. Pasienter må overvåkes og observeres nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Visse uønskede bivirkninger kan forekomme oftere

- ved høy infusjonshastighet
- hos pasienter som mottar humant normalt immunoglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, når humant normalt immunoglobulinlegemiddel byttes eller når det har gått en lengre periode siden forrige infusjon.

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å sikre at pasienter:

- ikke er følsomme for humant normalt immunoglobulin ved først å injisere legemidlet langsomt (med en utgangshastighet på 0,01 ml/kg/min)
- overvåkes nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt pasienter som er ukjente med humant normalt immunoglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt IVIg-legemiddel, eller når det har gått en lang periode siden forrige infusjon, må overvåkes under første infusjon og i den første halve timen etter første infusjon, slik at potensielt uønskede tegn fanges opp. Alle andre pasienter må observeres i minst 20 minutter etter administrasjon.

Ved bivirkninger må enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Hvilken behandling som er nødvendig, avhenger av type bivirkninger og hvor alvorlige de er. Ved sjokk bør standard medisinsk behandling for sjokkbehandling følges.

Hos alle pasienter krever administrasjon av IVIg:

- tilstrekkelig hydrering før det startes infusjon av IVIg
- overvåking av urinmengden
- overvåking av nivåene av serumkreatinin
- unngåelse av samtidig bruk av loop-diuretika

## Overfølsomhet

Reelle overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne. De kan forekomme i pasienter med anti-IgA antistoffer.

IVIg er ikke indikert for pasienter med selektiv IgA-svikt hvor IgA-svikten er den eneste relevante abnormaliteten.

I sjeldne tilfeller kan humant normalt immunoglobulin føre til et blodtrykksfall med anafylaktisk reaksjon, selv hos pasienter som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunoglobulin.

## Tromboembolisme

Det finnes kliniske bevis for en sammenheng mellom IVIg administrering og tromboemboliske hendelser som myokardinfarkt, skade på blodårer i hjernen (inkludert hjerneslag), pulmonær emboli og dyp venetrombose, som man antar er knyttet til den økte blodviskositeten gjennom den høye tilstrømningen av immunoglobulin i risiko-utsatte pasienter. Det må utvises forsiktighet ved foreskriving og infusjon av IVIg hos overvektige personer og hos pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer knyttet til trombotiske hendelser (som for eksempel høy alder, høyt blodtrykk, diabetes mellitus og en sykdomshistorikk som omfatter blodkarsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med tilegnede eller arvelige trombofile forstyrrelser, pasienter med lengre perioder med immobilisering, alvorlig hypovolemiske pasienter, og pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko tromboemboliske bivirkninger, bør IVIg-legemidlene administreres med så liten infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

## Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert hos pasienter som mottar IVIg terapi. I de fleste tilfeller har risikofaktorene blitt identifisert, slik som allerede eksisterende redusert nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller en alder over 65 år.

Ved nyresvikt bør seponering av IVIg vurderes. Samtidig som at disse rapportene om redusert nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt knyttet til bruken av mange av de autoriserte IVIg-legemidlene, som inneholder forskjellige hjelpestoffer, slik som sukrose, glukose og maltose, har de som inneholder sukrose som stabilisator utgjort en ikke-proporsjonal del av det totale antallet. Hos pasienter i risikozonen bør bruken av IVIg-legemidler som ikke inneholder disse hjelpestoffene vurderes. Flebogamma DIF inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt, bør IVIg legemidler administreres ved laveste infusjonshastighet og minste mulige dosering.

## Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

Aseptisk meningittsyndrom har blitt rapportert å ha oppstått i forbindelse med IVIg-behandling. Avslutning av IVIg-behandling har ledet til remisjon i AMS innen flere dager uten tilbakefall. Syndromet begynner vanligvis innen flere timer til 2 dager etterfølgende IVIg-behandling. Hjerneryggmargsvæskeprøver er ofte positive for pleocytose inntil flere tusen celler per mm<sup>3</sup>, hovedsakelig fra granulocyttserien og økte proteinnivåer inntil flere hundre mg/dl. AMS kan oppstå hyppigere i forbindelse med høydose (2 g/kg) IVIg-behandling.

## Hemolytisk anemi

IVIg-legemidler kan inneholde blodgruppe antistoffer som kan opptre som hemolyser og indusere *in vivo*-drasjering av røde blodceller med immunoglobuliner, som medfører en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles

som følge av IVIg-behandling på grunn av økt nedbrytning av røde blodceller (RBC). IVIg-mottakere bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. (Se punkt 4.8)

#### Forstyrrelser ved serologisk testing

Etter en injeksjon av immunglobuliner kan den forbigående økningen av ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake falske positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, eller D kan interferere med enkelte serologiske tester for røde blodceller, for eksempel den direkte antiglobulintesten (DAT, direkte Coombs-test).

#### Overførbare stoffer

Standard foretak for å forebygge infeksjoner som stammer fra bruken av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter donorseleksjon, undersøkelse av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører, og inklusjonen av effektive trinn i produksjonen for inaktivering/fjerning av virus. Når legemidler utviklet fra humant blod eller plasma administreres, kan likevel ikke muligheten for at smittefarlige stoffer overføres utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller fremvoksende virus og andre patogener.

De iverksatte tiltakene betraktes som effektive for kappekleddede virus som HIV, HBV og HCV, og for de ikke-innpakkede virusene HAV og parvovirus B19.

Det finnes betryggende klinisk erfaring angående mangelen på overføring av hepatitt A eller parvovirus B19 med immunoglobuliner, og det er antas også at innholdet av antistoffer er et viktig bidrag til viral sikkerhet.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og serienummer noteres hver gang Flebogamma DIF administreres til en pasient, slik at pasientens tilknytning til legemidlets serienummer opprettholdes.

#### Sikkerhetsstudie etter markedsføring

For infusjoner med Flebogamma DIF 100 mg/ml er det i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse sett en mulig potensiell høyere frekvens av relaterte bivirkninger sammenlignet med Flebogamma DIF 50 mg/ml (se pkt. 5.1).

#### Pediatrik populasjon

Det anbefales å overvåke pasientens vitale tegn ved administrasjon av Flebogamma DIF til pediatriske pasienter.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Vaksiner med levende svekkede virus

Administrering av immunoglobulin kan svekke virkningen av vaksiner med levende svekkede virus, som for eksempel meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper, i en periode på minst 6 uker og opp til 3 måneder. Etter administrering av legemidlet skal det gå 3 måneder før vaksiner med levende svekkede vaksiner. Når det gjelder meslinger kan svekkelsen vare i opp til 1 år. Derfor må pasienter som mottar meslingvaksine kontrollere sin status for antistoffer.

#### Pediatrik populasjon

De samme interaksjonene som nevnt for voksne, forventes også presentert hos den pediatriske populasjonen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Sikkerheten for dette legemidlet ved bruk under svangerskap hos mennesker har ikke blitt etablert i kontrollerte kliniske studier og det skal derfor kun gis med forsiktighet til gravide eller ammende kvinner. IVIg-legemidlet har blitt vist å krysse over til morkaken, i økende grad i siste trimester av svangerskapet. Klinisk erfaring med immunoglobuliner tilsier at ingen skadelig virkning i løpet av svangerskapet eller på fosteret og den nyfødte skal forventes.

### Amming

Immunoglobuliner skilles ut i melken og kan bidra til beskyttelse av den nyfødte fra slimhinneoverførte patogener.

### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunoglobulin tilsier at ingen skadelig effekt på fertilitet kan forventes.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan reduseres av noen bivirkninger, slik som svimmelhet, forbundet med Flebogamma DIF. Pasienter som opplever bivirkninger under behandlingen, må vente til dette problemet er løst, før de kjører bil eller betjener maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av bivirkningsprofil

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderat smerte i nedre del av ryggen kan av og til oppstå.

Humant normalt immunoglobulin kan i sjeldne tilfeller føre til et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har hatt overfølsomhet knyttet til tidligere administrering.

Tilfeller av reversibel aseptisk meningitt og sjeldne tilfeller av forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – ukjent frekvens) har blitt observert med humant normalt immunoglobulin. Reversible hemolyttreaksjoner har vært observert hos pasienter, særlig slike som har blodgruppe A, B, og AB. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hemolyttisk anemi, som krever blodoverføring, etter høydose IVIg-behandling (se også punkt 4.4).

Økning i nivået av serum kreatinin og/eller akutt nyresvikt har blitt observert.

Svært sjelden: Tromboemboliske reaksjoner som myokardinfarkt, slag, pulmonær emboli, dyp venetrombose.

For sikkerhet knyttet til overførbare stoffer, se punkt 4.4.

### Tabellariskliste over bivirkninger

Under kliniske forsøk har det vært observert økning i hyppigheten av bivirkninger, sannsynligvis relatert til økt infusjonsrate (se seksjon 4.2).

Tabellen nedenfor er i overensstemmelse med MedDRA-systemets organklasse (SOC og Preferred Term Level).

Hyppighetene har vært vurdert i henhold til følgende konvensjon:

- svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

- vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )
- sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )
- svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkninger etter avtakende alvorlighetsgrad.

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

MedDRA-system Organklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza, urinveisinfeksjon	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Bi-cytopeni, leukopeni	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet, radikulær syndrom, vasovagal synkope, skjelving	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitis, makulopati, fotofobi	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerte, vertigo	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takikardi	Vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon	Vanlige
	Diastolisk hypertensjon, rødming, hematom, hypertensjon, systolisk hypertensjon, trombose	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Postnasal drypp, sinussmerter, nysing	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Abdominal distensjon, abdominale smerter, smerter i øvre del av abdomen, diaré, flatulens, oppkast	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Akne, ekkymose, erythema, pruritiske utslett, eksem	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter, myalgi	Vanlige
	Artralgi, muskelkramper, muskelknuter, smerter i nakke, smerter i ekstremitet	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte, pyreksi, rigor (stivhet)	Vanlige
	Brystubehag, brystmerter, frysninger, trøtthet, kuldefølelse, nervøsitet, influensalignende sykdom, infusjonsrelatert reaksjon, betennelse på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedetasteni, illebefinnende, perifert ødem	Mindre vanlige



MedDRA-system Organklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighet
Undersøkelser	Økning i kroppstemperatur	Vanlige
	Senkning i diastolisk blodtrykk, økt blodtrykk, økning i systolisk blodtrykk, senkning av hemoglobin, økt hjerteslag	Mindre vanlige

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene for begge konsentrasjoner etter markedsføring er brystmerter, rødming, økt og redusert blodtrykk, sykdomsfølelse, dyspné, kvalme, oppkast, feber, ryggmerter, hodepine og frysninger.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsresultatene for 4 pediatriske pasienter (de ≤ 17 år gamle) inkludert i PID-studien og resultatene for de 12 barna (i alderen 3 til 16 år) inkludert i ITP-studiet ble evaluert. Det ble observert at forekomsten av hodepine, frysninger, feber, kvalme, oppkast, hypotensjon, pulsøkning og ryggmerter var høyere hos barn enn hos voksne. Cyanose ble rapportert hos ett barn, men ikke hos voksne. Vurdering av vitale tegn i kliniske studier med den pediatriske populasjonen indikerte ikke noe mønster med klinisk relevante endringer.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk, Nettside: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til for mye væske (overload) og hyperviskositet, spesielt hos pasienter med risiko, inkludert eldre pasienter eller pasienter med svekket nyrefunksjon.

### Pediatrisk populasjon

Informasjon om overdosering hos barn har ikke blitt fastsatt for Flebogamma DIF. Hos den voksne populasjonen, derimot, kan overdosering føre til stor mengde væske eller hyperviskositet som med enhver immunoglobulin.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunoglobuliner: Immunoglobulin, normal human til intravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA 02.

Humant normalt immunoglobulin inneholder hovedsaklig immunoglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot smittefarlige stoffer.

Humant normalt immunoglobulin inneholder IgG antistoffene som er tilstede hos den normale befolkningen. Det prepareres vanligvis fra en plasmapool fra ikke færre enn 1000 donorer. Det har en distribuering av immunoglobulin G underklasser som er nær proporsjonal med det man finner i ekte humant plasma.

Tilstrekkelige doser av dette legemidlet kan gjenopprette unormalt lave immunoglobulin G nivåer slik at de igjen ligger på normalt nivå.

Virkningsmekanismen ved andre indikasjoner enn erstatningsterapi er ikke fullstendig belyst, men omfatter immunomodulerende effekter.

Tre kliniske studier ble utført med Flebogamma DIF, en for erstatningsterapi hos pasienter med primær immunsvikt (både hos voksne og barn over 6 år) og to for immunomodulering hos pasienter med immuntrombocytopenisk purpura (en med voksne pasienter og en annen med både voksne barn mellom 3 og 16 år).

For infusjoner med Flebogamma DIF 100 mg/ml er det i en sikkerhetsstudie utført etter markedsføringstillatelse som inkluderte 66 pasienter, sett en mulig potensiell høyere frekvens (18,46 %, n=24/130) av relaterte bivirkninger sammenlignet med Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). Én forsøksperson behandlet med Flebogamma DIF 100 mg/ml hadde imidlertid lette episoder av hodepine ved alle infusjoner, og en annen pasient hadde 2 episoder med pyreksi ved 2 infusjoner. Det er verd å merke seg at disse 2 forsøkspersonene bidro til høyere frekvens av infusjoner med reaksjoner i denne gruppen. Det var ingen andre forsøkspersoner med mer enn 1 infusjon med bivirkninger i begge grupper.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Humant normalt immunoglobulin er øyeblikkelig og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering. Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter omtrent 3-5 dager oppnås utjevning mellom intra- og ekstravaskulære rom.

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på 34-37 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, spesielt ved primær immunsvikt.

IgG av IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

### *Pediatrik populasjon*

Ingen forskjeller i farmakokinetiske egenskaper forventes i den pediatrike populasjonen.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Studier på toksisiteten av enkeltdoser ble utført på rotter og mus. Mangelen på dødsfall i de ikke-kliniske studiene utført med Flebogamma DIF, med doser opp til 2500 mg/kg, og mangelen på bekreftede relevante bivirkninger med innvirkning på luftveiene, sirkulasjonen eller sentralnervesystemet hos de behandlede dyrene, bekrefter Flebogamma DIFs sikkerhet.

Testing på gjentatt dose-toksisitet og studier for embryoføtal toksisitet kan ikke utføres grunnet induksjonen og forstyrrelsen av antistoffer. Legemidlets innvirkning på immunsystemet hos nyfødte er ikke undersøkt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

D-sorbitol

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Skal ikke fryses.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

50 ml, 100 ml eller 200 ml oppløsning i et hetteglass (type II-glass) med kork (klorobutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Legemidlet skal ha rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller lett opaliserende og fargeløs eller blekt gul. Oppløsninger som er uklare eller har bunnfall må ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/404/006-008

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2007  
Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO 10/2018**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.