

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna.....100 mg
(co najmniej 97% stanowi IgG)

Każda fiolka 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG wynosi (wartości przybliżone):

IgG ₁	66,6%
IgG ₂	27,9%
IgG ₃	3,0%
IgG ₄	2,5%

Maksymalna zawartość IgA to 100 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg D-sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty.

Flebogamma DIF to roztwór izotoniczny, którego osmolarność wynosi od 240 do 370 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2 – 18 lat) w:

- Pierwotnych niedoborach immunologicznych, w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna.
- Hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom.

- Hipogammaglobulinemii u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego (HSCT).
- Nawracających zakażeniach bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS).

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (2 – 18 lat) w:

- Immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek.
- Zespole Guillain-Barré.
- Chorobie Kawasaki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia substytucyjnego powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów immunologicznych.

Dawkowanie

Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań.

W leczeniu substytucyjnym może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych parametrów farmakokinetycznych i efektów klinicznych. Zaleca się następujące schematy dawkowania.

Leczenie substytucyjne zespołów pierwotnych niedoborów odporności

Należy zastosować taki schemat dawkowania aby osiągnąć stały progowy poziom IgG (poziom przed podaniem kolejnej dawki) nie niższy niż 5 - 6 g/l. Uzyskanie stanu równowagi farmakokinetycznej może wymagać od trzech do sześciu miesięcy leczenia. Zalecana do podania jednorazowa dawka początkowa powinna wynosić od 0,4 - 0,8 g/kg masy ciała, a podawane dawki podtrzymujące nie powinny być mniejsze niż 0,2 g/kg w odstępach od trzech do czterech tygodni.

Dawka niezbędna do uzyskania poziomu progowego 5-6 g/l wynosi od 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami w okresie stanu równowagi może wynosić od 3 do 4 tygodni.

Niezbędne jest oznaczanie poziomów progowych celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania infekcji. W celu redukcji częstości występowania infekcji może być konieczne zwiększenie dawki i podwyższenie poziomu progowego.

Hipogammaglobulinemia w przewlekłej białaczce limfatycznej z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów, u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna; hipogammaglobulinemia z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów w okresie plateau szpiczaka mnogiego, u których nie wystąpiła właściwa reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom; wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów w stanie po transplantacji allogenicznych komórek macierzystych układu hematopoetycznego.

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg masy ciała podawana co trzy do czterech tygodni. Zalecany poziom progowy powinien być utrzymany na poziomie powyżej 5 g/l.

Immunologiczna plamica małopłytkowa

Stosuje się alternatywnie dwa schematy leczenia:

- w pierwszym dniu 0,8 - 1 g/kg masy ciała; dawkę można w razie konieczności powtórzyć raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg masy ciała codziennie przez dwa do pięciu dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain-Barré

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni.

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 1,6 - 2,0 g/kg masy ciała w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg masy ciała w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Odstępy między dawkami
Leczenie substytucyjne pierwotnych niedoborów odporności	- dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg masy ciała - następnie: 0,2 - 0,8 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów immunologicznych	0,2 - 0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG wynoszącego co najmniej 5 - 6 g/l
Wrodzony AIDS	0,2 - 0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po transplantacji komórek macierzystych układu hematopoetycznego	0,2 - 0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l

Wskazanie	Dawka	Odstępy między dawkami
Leczenie immunomodulujące:		
Pierwotna immunologiczna plamica małopłytkowa	0,8 - 1 g/kg masy ciała lub 0,4 g/kg masy ciała na dobę	pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę w ciągu 3 dni przez 2 - 5 dni
Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	1,6 - 2 g/kg masy ciała lub 2,0 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym. jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Flebogamma DIF 100 mg/ml jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku 0 do 2 lat (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (2-18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych we wszystkich wskazaniach polega na przeliczaniu na masę ciała i jest dostosowywane do odpowiedzi skuteczności klinicznej.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Flebogamma DIF 100 mg/ml należy podawać w infuzji dożylniej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można zwiększyć przez następne 30 minut do 0,02 ml/kg/min. Następnie, gdy produkt jest nadal dobrze tolerowany, szybkość można zwiększyć przez kolejne 30 minut do 0,04 ml/kg/min. Przy dalszej dobrej tolerancji prędkość infuzji można zwiększać o dalsze 0,02 ml/kg/min w odstępach 30 minutowych do maksymalnie 0,08 ml/kg/min.

Z dostępnych doniesień wynika, że częstość występowania działań niepożądanych spowodowanych IVIg zależy od szybkości infuzji. Z tego powodu, początkowa prędkość infuzji powinna być wolna. Następnie, jeżeli nie występują reakcje niepożądane, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać aż do uzyskania zalecanej szybkości maksymalnej. U pacjentów, u których występują działania niepożądane zaleca się zwolnienie szybkości infuzji do maksymalnej prędkości nie większej niż 0,04 ml/kg/min lub podawanie 5% roztworów IVIg (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, kiedy u pacjenta obecne są przeciwciała przeciwko IgA.

Nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

U niemowląt i małych dzieci (w wieku 0 – 2 lat), u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sorbitol

W każdym mililitrze tego produktu leczniczego znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy. U osób z HFI (wrodzona nietolerancja fruktozy) powyżej 2-go roku życia, może pojawić się spontaniczna niechęć do spożywania żywności zawierającej fruktozę, której może towarzyszyć wystąpienie objawów (wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, apatia, zaburzenia wzrostu i niedobór masy ciała). Z tego powodu przed podaniem Flebogamma DIF należy dokładnie zebrać historię choroby z uwzględnieniem objawów wrodzonej nietolerancji fruktozy. W przypadkach niezamierzonego podania Flebogamma DIF pacjentom z podejrzeniem nietolerancji fruktozy, należy natychmiast zatrzymać infuzję oraz przywrócić do normy glikemię i ustabilizować funkcje narządów w warunkach oddziału intensywnej terapii.

Nie należy spodziewać się wpływu na wyniki oznaczeń poziomu glukozy we krwi.

Niektóre działania niepożądane wywołane produktem leczniczym mogą być spowodowane szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Przez cały okres infuzji pacjent powinien być poddany dokładnej obserwacji w kierunku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- w związku z dużą szybkością infuzji
- u pacjentów, którym ludzką immunoglobulinę normalną podaje się po raz pierwszy lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę normalną na inny oraz u pacjentów, u których podaje się kolejną infuzję po długiej przerwie.

Potencjalnych komplikacji można zwykle uniknąć zapewniając pacjentom:

- wykluczenie nadwrażliwości na ludzką immunoglobulinę, podając pierwszą infuzję powoli z początkową prędkością 0,01 ml/kg masy ciała/min;
- uważnie obserwując pacjenta w trakcie infuzji pod kątem wystąpienia reakcji niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, którym ludzką immunoglobulinę podaje się po raz pierwszy, którym zmieniono podawany wcześniej produkt IVIg na inny oraz pacjenci, którym immunoglobulina podawana jest po długiej przerwie. Tę grupę pacjentów należy obserwować podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kierunku wykrycia objawów potencjalnych reakcji niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

W przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych, należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję.

Sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia reakcji niepożądanych.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania diurezy
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one pojawić się u pacjentów, u których występują przeciwciała przeciwko IgA.

Nie ma wskazań do stosowania IVIg u pacjentów z wybiórczym niedoborem IgA, który stanowi jedyną nieprawidłowość w ich stanie zdrowia.

W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u tych pacjentów, którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną.

Stany zakrzepowo-zatorowe

Istnieją dowody kliniczne na związek pomiędzy podawaniem IVIg i przypadkami epizodów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał serca, epizodów naczyniowo-mózgowych (łącznie z udarem mózgu), zatorowości płucnej lub głębokiej zakrzepicy żyłnej. Uważa się, iż w/w zdarzenia wynikają ze wzrostu lepkości krwi pojawiającego się po podaniu dużych dawek immunoglobuliny pacjentom z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność zalecając podawanie IVIg pacjentom z otyłością, pacjentom, u których istnieją czynniki sprzyjające stanom zakrzepowo-zatorowym (takie jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, choroba naczyniowa lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyta lub wrodzona trombofilią, długie unieruchomienie, ciężka hipowolemia, choroby, w przebiegu których wzrasta lepkość krwi).

Pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepowo-zatorowych działań niepożądanych, IVIg należy podawać w najmniejszej zalecanej dawce i z minimalną prędkością wlewu.

Ostra niewydolność nerek

Zanotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych IVIg. U większości z nich wykryto czynniki ryzyka tych zaburzeń, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne przyjmowanie leków o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek pacjenta powyżej 65 lat.

W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy rozważyć przerwanie podawania IVIg. Przypadki zaburzenia funkcji i ostrej niewydolności nerek obserwowano po podaniu wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających IVIg. W ogólnej liczbie przypadków zaburzeń funkcji nerek i ostrej niewydolności nerek po zastosowaniu różnych produktów immunoglobulin, które zawierały różne substancje pomocnicze (takie jak sacharoza, glukoza lub maltoza), udział tych, które wystąpiły po zastosowaniu immunoglobulin zawierających jako stabilizator sacharozę, był nieproporcjonalnie większy. Dlatego u pacjentów z grup ryzyka należy rozważyć stosowanie IVIg niezawierających tych substancji pomocniczych. Flebogamma DIF nie zawiera sacharozy, maltozy lub glukozy.

W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, IVIg należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

Podczas leczenia IVIg obserwowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia IVIg następowała remisja AMS i ustąpienie objawów bez żadnych konsekwencji. Zespół objawów występuje zwykle po kilku godzinach do 2 dni od podania IVIg. W tych przypadkach badania płynu mózgowo-rdzeniowego często wykazują podwyższoną pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³ z przewagą granulocytów oraz wzrost poziomu białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować z większą częstością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2g/kg masy ciała).

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty zawierające IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny indukując reakcje przeciwciał z erytrocytami i w konsekwencji powodując dodatnią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach hemolizę. Podczas leczenia IVIg, wskutek

zwiększonej sekwestracji erytrocytów może wystąpić anemia hemolityczna. Dlatego, pacjenci otrzymujący IVIg powinni być również poddani obserwacji w kierunku pojawienia się objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny może nastąpić przejściowy wzrost poziomu różnych przeniesionych biernie przeciwciał we krwi pacjenta, co może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów np. A, B, D mogą zaburzać wyniki testów serologicznych z antygenami krwinek czerwonych, w tym bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności stosowane w celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku specyficznych markerów chorób zakaźnych oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji. Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanych dotychczas wirusów lub innych patogenów.

Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych takich jak HAV i parwowirus B19.

Dostępne dane kliniczne potwierdzają brak możliwości przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, a ponadto uważa się, że obecność przeciwciał w produktach immunoglobulin w istotny sposób podnosi dodatkowo bezpieczeństwo wirusologiczne produktów leczniczych.

Stanowczo zaleca się każdorazowe odnotowywanie nazwy i numeru serii stosowanego produktu Flebogamma DIF w celu zapewnienia możliwości przypisania produktu leczniczego o danej nazwie i serii do leczonego nim pacjenta.

Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu

Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu wykazało, że stosowanie produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml jest związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych potencjalnie związanych z infuzją, niż w przypadku produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Zaleca się kontrolowanie parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas podawania produktu Flebogamma DIF.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może osłabić w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy takie jak wirus odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej. Po podaniu immunoglobuliny szczepienie z zastosowaniem szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy może być wykonane po upływie okresu 3 miesięcy. W przypadku szczepienia przeciwko odrze osłabiona skuteczność szczepienia może utrzymywać się do roku, dlatego zaleca się oznaczenie miana przeciwciał przeciwko wirusowi odry.

Dzieci i młodzież

U dzieci należy spodziewać się wystąpienia tych samych interakcji jak te, które występują u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego podczas ciąży nie było przedmiotem klinicznych kontrolowanych badań. Dlatego produkt leczniczy może być stosowany podczas ciąży i w okresie laktacji tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane. Wykazano że, produkty zawierające IVIg mogą przechodzić przez łożysko, co występuje w największym nasileniu w trzecim trymestrze ciąży. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu immunoglobulin nie wskazuje na to, że należy spodziewać się negatywnego wpływu produktu leczniczego na przebieg ciąży, rozwój płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane z mlekiem matki, co może przyczynić się do zwiększenia ochrony noworodka przed czynnikami chorobotwórczymi dostającymi się do organizmu poprzez śluzówkowe wrota zakażenia.

Płodność

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu immunoglobulin nie wskazuje na to, że należy spodziewać się negatywnego wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, związane z podawaniem produktu Flebogamma DIF mogą mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Czasami mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: dreszcze, ból i zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, umiarkowany ból pleców, spadek ciśnienia krwi.

W rzadkich przypadkach podanie ludzkiej immunoglobuliny może spowodować nagły spadek ciśnienia krwi, a w odosobnionych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek.

Podczas podawania immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki przemijającego jałowego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym tocznia rumieniowatego skórno - częstość nieznaną). Obserwowano też odwracalne reakcje hemolityczne, w szczególności u pacjentów z grupami krwi A, B lub AB. Po podaniu dużych dawek IVIg w rzadkich przypadkach może wystąpić anemia hemolityczna wymagająca transfuzji krwi (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: Stany zakrzepowo-zatorowe, takie jak: zawał serca, udar, zator płucny, głęboka zakrzepica żylna.

Zabezpieczenie przed przeniesieniem czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych obserwowano wzrost częstości występowania działań niepożądanych prawdopodobnie związany ze zwiększeniem szybkości infuzji (patrz punkt 4.2).

Tabela zamieszczona poniżej obejmuje działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów narządowych (SOC) i zalecaną terminologią MedDRA.

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych oceniano według następujących kryteriów:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Częstość występowania objawów niepożądanych (ADR) w badaniach klinicznych produktu Flebgamma DIF 100 mg/ml

MeDRA System klasyfikacji narządowej (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zakażenie dróg moczowych	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bicytopenia, leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, zespół bólowy, omdlenie, drżenia mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek, zwyrodnienie plamki żółtej, fotofobia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Podciśnienie	Często
	Nadciśnienie rozkurczowe, zaczerwienienie skóry, krwihak, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe, zakrzepica	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wydzieliny z noszrzy tylnych, bóle zatok, świsty	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Wzmoczone napięcie powłok brzusznych, bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha, biegunka, wzdęcia, wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik, wylewy podskórne, rumień, świąd, wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból mięśni	Często
	Bóle stawów, skurcze mięśni, wzmoczone napięcie mięśni, bóle szyi, bóle kończyn	Niezbyt często

MeDRA System klasyfikacji narządowej (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, rumień, stwardnienie	Często
	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, uczucie zimna, niepokój, objawy grypopodobne, reakcja spowodowana infuzją, zaczerwienienie w miejscu infuzji, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższona temperatura ciała	Często
	Podwyższona ciśnienie rozkurczowe, podwyższone ciśnienie, podwyższone ciśnienie skurczowe, obniżenie poziomu hemoglobiny, przyspieszenie akcji serca	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi po zatwierdzeniu do stosowania produktu w obydwu mocach, były: ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, podwyższenie oraz obniżenie ciśnienia krwi, złe samopoczucie, duszność, nudności, wymioty, gorączka, ból pleców, ból głowy oraz dreszcze.

Dzieci i młodzież

Analizie poddano wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane podczas badań klinicznych u 4 dzieci (w wieku ≤ 17 lat) z pierwotnym niedoborem odporności oraz w 12 przypadkach samoistnej plamicy małopłytkowej u dzieci (w wieku od 3 do 16 lat). Zaobserwowano, że częstość występowania bólu głowy, dreszczy, gorączki, nudności, wymiotów, niedociśnienia, przyspieszenia akcji serca oraz bólu pleców była wyższa u dzieci, niż u dorosłych. U jednego dziecka zgłoszono sinicę, nie zgłaszano natomiast przypadków sinicy u dorosłych. Ocena parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych nie wykazała istnienia żadnego schematu występowania istotnych klinicznie zmian. Pomimo faktu, że dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu do obrotu są ograniczone, częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są podobne, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia płynami i wzrostu lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, łącznie z pacjentami w podeszłym wieku oraz pacjentami z zaburzeniem czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Jakkolwiek nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Flebogamma DIF w tej populacji, to należy spodziewać się, że podobnie jak u dorosłych przedawkowanie każdego produktu immunoglobulin dożylnych może prowadzić do przeciążenia płynami i wzrostu lepkości krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzka immunoglobulina normalna do stosowania dożylnego, kod ATC: J06BA02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko różnym czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej ludzkiej populacji. Zazwyczaj jest produkowana z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas IgG jest zbliżony do rozkładu w naturalnym osoczu ludzkim.

Odpowiednie dawki produktu leczniczego mogą w przypadku niskiego poziomu immunoglobuliny G w osoczu przywrócić jej normalną wartość.

Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, lecz wiadomo, że obejmuje on modulację immunologiczną.

Przeprowadzono trzy badania kliniczne produktu Flebogamma DIF. Jedno w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami immunologicznymi (zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 6 roku życia) oraz dwa badania w leczeniu immunomodulacyjnym u pacjentów z idiopatyczną płamicą małopłytkową (jedno u dorosłych pacjentów oraz drugie zarówno u dorosłych, jak i dzieci w wieku od 3 do 16 lat).

W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, przeprowadzonym w grupie 66 pacjentów wykazano, że stosowanie produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml jest związane z częstszym występowaniem (18,46%, n=24/130) działań niepożądanych potencjalnie związanych z infuzją, niż w przypadku produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). U jednego pacjenta leczonego produktem Flebogamma DIF 100 mg/ml obserwowano łagodny ból głowy podczas wszystkich infuzji, a u innego pacjenta obserwowano dwukrotnie gorączkę podczas dwóch infuzji. Należy zwrócić uwagę, że działania niepożądane obserwowane u tych dwóch pacjentów przełożyły się na większą częstość występowania reakcji związanych z infuzją w tej grupie. W obu grupach nie było innych pacjentów, u których reakcje związane z infuzją wystąpiły częściej niż jeden raz.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym biodostępność immunoglobuliny ludzkiej normalnej w krążeniu jest natychmiastowa i całkowita. Proces dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym przebiega relatywnie szybko doprowadzając po upływie od 3 do 5 dni do równowagi pomiędzy obszarami wewnątrz- i zewnątrznaczyniowymi.

Okres półtrwania produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml wynosi ok. 34 - 37 dni. Okres półtrwania może być różny u różnych pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnym niedoborem odporności.

IgG oraz kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Dzieci i młodzież

Nie należy spodziewać się różnic w parametrach farmakokinetycznych u dzieci w porównaniu z populacją ogólną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności pojedynczej dawki przeprowadzono u szczurów i myszy. Brak przypadków śmierci w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych z podaniem Flebogamma DIF w dawkach do 2500 mg/kg masy ciała, oraz brak działań niepożądanych z istotnym wpływem na układ oddechowy, układ krążenia i centralny układ nerwowy badanych zwierząt przemawia za bezpieczeństwem stosowania produktu Flebogamma DIF.

Badania toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej oraz badania toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu nie mają znaczenia praktycznego z powodu indukcji przeciwciał i interferencji z przeciwciałami. Nie badano wpływu produktu leczniczego na układ immunologiczny noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki po 50 ml, 100 ml lub 200 ml (ze szkła typu II) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej).

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub lekko żółty. Nie wolno używać roztworów mętnych lub zawierających cząstki stałe.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/006-008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwiecień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.