

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin.....100 mg
(varav minst 97 % IgG)

Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Innehåller maximalt 100 mikrogram/ml IgA.

Tillverkad av humant plasma

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 50 mg D-sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller svagt opaliserande och färglös eller svagt gul.

Flebogamma DIF är isotoniskt med en osmolalitet från 240 till 370 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom med bristande antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinemi med återkommande bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfocytisk leukemi hos vilka profylaktiska antibiotika har misslyckats.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakterieinfektioner hos patienter med plåtåfas multipelt myelom som inte har svarat på pneumokockvaccination.
- Hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).
- Medfödd AIDS med återkommande infektioner.

Immunomodulering hos vuxna, barn och ungdomar (2–18 år) vid:

- Primär immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi skall initieras och monitoreras under övervakning av läkare med erfarenhet från behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringen beror av indikationen.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva individualiseras för varje patient beroende på det farmakokinetiska och kliniska svaret. Följande dosregim ges som riktlinjer.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästa infusion) på minst 5–6 g/l. Det tar tre till sex månader från behandlingens inledande innan jämvikt uppnås. Rekommenderad startdos är 0,4–0,8 g/kg givet en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta värde på 5–6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad. Dosintervallet när steady state har uppnåtts varierar från 3–4 veckor.

Lägsta nivåer bör mätas och utvärderas tillsammans med infektionsincidens. För att minska mängden infektioner kan det vara nödvändigt att öka doseringen och rikta in sig på högre lägstanivåer.

Hypogammaglobulinemi med återkommande bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfocytisk leukemi hos vilka antibiotika profylaktiskt har misslyckats; hypogammaglobulinemi och återkommande bakterieinfektioner hos patienter med platåfas multipelt myelom som inte har reagerat på pneumokockvaccination; medfödd AIDS med återkommande bakterieinfektioner

Rekommenderad dos är 0,2–0,4 g/kg var tredje till fjärde vecka.

Hypogammaglobulinemi hos patienter efter alloge hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos är 0,2–0,4 g/kg var tredje till fjärde vecka. De lägsta nivåerna bör upprätthållas på en nivå över 5 g/l.

Primär immun trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg kroppsvikt den första dagen; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg kroppsvikt dagligen i två till fem dagar.

Behandlingen kan upprepas om återfall inträffar.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag under 5 dagar.

Kawasakis sjukdom

1,6–2,0 g/kg bör administreras i uppdelade doser under två till fem dagar eller 2,0 g/kg som en engångsdos. Patienten bör få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi vid primär immunbrist	- startdos: 0,4–0,8 g/kg - därefter: 0,2–0,8 g/kg	var 3–4 vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på minst 5–6 g/l
Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist	0,2–0,4 g/kg	var 3–4 vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på minst 5–6 g/l
Medfödd AIDS	0,2–0,4 g/kg	var 3–4 vecka
Hypogammaglobulinemi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation	0,2–0,4 g/kg	var 3–4 vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på mer än 5 g/l
Immunomodulering:		
Primär immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	1,6–2 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser under 2–5 dagar i samband med acetylsalicylsyra som en dos i samband med acetylsalicylsyra

Pediatrisk population

Flebogamma DIF 100 mg/ml är kontraindicerat till barn i åldern 0–2 år (se avsnitt 4.3).

Doseringen för barn och ungdomar (2–18 år) är inte annorlunda än för vuxna. Doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska svaret för de ovannämnda indikationerna.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Flebogamma DIF 100 mg/ml bör infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,01 ml/kg/min under de första trettio minuterna. Om detta tolereras, öka till 0,02 ml/kg/min under följande 30 minuterna. Om även detta tolereras öka till 0,04 ml/kg/min under de tredje 30 minuterna. Om patienten tolererar infusionen väl kan en ökning med 0,02 ml/kg/min göras med 30 minuters intervaller till högst 0,08 ml/kg/min.

Det har rapporterats att frekvensen biverkningar för IVIg ökar med infusionshastigheten. Infusionshastigheten under den initiala infusionen bör vara långsam. Om det inte förekommer några biverkningar kan infusionshastigheten för de efterföljande infusionerna långsamt ökas till maximalhastigheten. För patienter som har biverkningar rekommenderas att infusionshastigheten

minkas under de följande infusionerna och den maximala infusionshastigheten begränsas till 0,04 ml/kg/min eller IVIg administreras med en koncentration på 5 % (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot humana immunglobuliner, särskilt hos patienter med antikroppar mot IgA.

Fruktosintolerans (se avsnitt 4.4).

Spädbarn och små barn (0–2 år) får inte ges detta läkemedel eftersom de eventuellt inte ännu diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (hereditary fructose intolerance, HFI), som kan vara dödlig.

4.4 Varningar och försiktighet

Sorbitol

Varje ml av detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans (hereditary fructose intolerance, HFI) får inte använda detta läkemedel. Hos personer äldre än 2 år med HFI utvecklas en spontan reaktion mot fruktosinnehållande föda som kan ha följande symtom: kräkningar, gastro-intestinala störningar, apati, avstannande tillväxt och viktminskning. Därför skall anamnes (sjukdomshistoria) med fokus på symtom på HFI tas av patienten innan Flebogamma DIF administreras.

Vid oavsiktlig administrering och misstänkt fruktosintolerans avbryts infusionen omedelbart, patientens blodsocker återställs till normala nivåer och organfunktion stabiliseras med intensivvårdsinsatser.

Interferens med bestämning av blodsockernivåer förväntas inte.

Vissa allvarliga biverkningar kan stå i samband med infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienter måste övervakas och hållas under noggrann observation för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare

- vid hög infusionshastighet
- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid produktbyte av humant normalt immunglobulin eller när lång tid förflutit sedan den föregående infusionen.

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt med en inledande hastighet på 0,01 ml/kg/min
- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt till en annan IVIg-produkt eller när det har varit ett långt uppehåll sedan föregående infusion bör övervakas under den första infusionen och under den första timmen efter den första infusionen för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

Vid biverkningar ska antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror av biverkningens typ och svårighetsgrad. Chock ska behandlas enligt gällande medicinska riktlinjer.

För alla patienter krävs vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel före påbörjande av IVIg-infusionen

- övervakning av urinutsöndring
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loop-diuretika

Överkänslighet

Rena överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan inträffa hos patienter med anti-IgA antikroppar.

IVIg är inte indicerat hos patienter med selektiv IgA brist, där bristen på IgA är den enda avvikelserna av vikt.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboembolism

Det finns kliniska belegg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebral vaskulär olycka (inklusive slaganfall), lungembolism och djup ventrombos, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositeten genom det höga inflödet av immunglobulin hos patienter i riskzonen. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar, bör IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall med akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom befintlig njursinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidigt behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Vid nedsatt njurfunktion bör utsättande av IVIg övervägas. Medan dessa rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användning av många av de registrerade IVIg-produkterna med innehåll av ingående hjälpämne såsom sackaros, glukos och maltos så stod de som innehåller sackaros som stabiliserare för en oproportionerlig andel av det totala antalet. Hos patienter i riskzonen kan användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Flebogamma DIF innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Hos patienter som löper risk för akut njursvikt bör IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos.

Aseptisk meningit syndrom (AMS)

Aseptisk meningit syndrom har rapporterats kunna uppträda efter IVIg behandling. Utsättning av IVIg behandling har resulterat i remission av AMS inom flera dagar utan sequelae. Syndromet börjar vanligtvis efter flera timmar till 2 dagar efter IVIg behandling. Studier av cerebrospinalvätska är ofta positiva med pleocytos upp till flera tusen celler per mm³, främst av serien av granulocyter, och förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl. AMS kan inträffa oftare i samband med högdos (2 g/kg) IVIg behandling.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla antikroppar mot blodgrupp som kan verka som hemolysiner och inducera *in vivo* en hinna på de röda blodkropparna med en positiv direkt antiglobulinreaktion,

(Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas som en följd av IVIg-behandlingen på grund av den ökade isoleringen av röda blodkroppar. IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys. (Se avsnitt 4.8)

Interferens med serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat av serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigen, t.ex. A, B och D kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV samt för de icke höljeförsedda virusen HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Det är starkt rekommenderat att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Flebogamma DIF administreras till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Säkerhetsstudie efter godkännande

En säkerhetsstudie efter godkännandet föreslog en högre frekvens av infusioner förknippade med potentiellt relaterade biverkningar för Flebogamma DIF 100 mg/ml jämfört med Flebogamma DIF 50 mg/ml (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Vid administrering av Flebogamma DIF till barn rekommenderas övervakning av patientens vitala tecken.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av denna produkt bör ett tidsmellanrum på 3 månader förflyta innan vaccination med levande försvagat virus görs. Vad gäller mässling kan denna effektminskning kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Pediatrik population

Det kan förväntas att samma interaktioner som omnämns för vuxna även kan förekomma i den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg produkter har visats passera placenta, med ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditeten, hos fostret eller spädbarnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk och kan bidra till skyddande av spädbarnet från patogener som har en inkörsport via mucosa.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och hantera maskiner kan försämrats av en del biverkningar, såsom yrsel, som förknippas med Flebogamma DIF. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa har försvunnit innan de framför fordon eller hanterar maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar såsom frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggsmärta kan inträffa emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat någon överkänslighet vid tidigare administrering.

Fall av reversibel aseptisk meningit och sällsynta fall av övergående hudreaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus –ingen känd frekvens) har observerats med humant normalt immunglobulin. Reversibla hemolytiska reaktioner har observerats hos patienter, särskilt de med blodgrupper A, B, och AB. I sällsynta fall kan behov av transfusion uppstå efter behandling med höga doser av IVIg (se också avsnitt 4.4).

Ökning av kreatininnivån i serum och/eller akut njursvikt har observerats.

Mycket sällsynt: Tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, slaganfall, lungembolism och djupa ventromboser.

För virussäkerhet se avsnitt 4.4.

Översiktstabell över biverkningar

En ökning av frekvensen biverkningar genom de kliniska prövningarna, troligtvis relaterade till den ökade infusionshastigheten, har observerats (se avsnitt 4.2).

Tabellen nedan är kategoriserade enligt MedDRA-systemets organklass (SOC and Preferred Term Level).

Frekvenser har utvärderats med hjälp av följande kriterier:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)

- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens biverkningar (ADRs) i kliniska studier med Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA System Organ Class (SOC)	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Influensa, urinvägsinfektion	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Bicytopeni, leukopeni	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel, radikulära syndrom, vasovagal synkope, tremor	Mindre vanliga
Ögon	Konjunktivit, makulopati, fotofobi	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Smärta i örat, vertigo	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
Blodkärl	Hypotoni	Vanliga
	Diastolisk hypertoni, vallningar, hematom, hypertoni, systolisk hypertoni, trombos	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Postnasalt dropp, sinusmärta, rosslingar	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Bukdistension, buksmärta, övre buksmärta, diarré, flatulens, illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Akne, ekkymos, erytem, pruritus, hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Ryggsmärta, myalgi	Vanliga
	Artralgi, muskelspasmer, muskelspänning, nacksmärta, smärta i extremiteter	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta, pyrex, stelhet	Vanliga
	Tryck över bröstet, bröstsmärta, frossbrytningar, trötthet, köldkänsla, nervositetskänsla, influensaliknande sjukdom, reaktioner i relation till infusionen, erytem vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, reaktion vid infusionsstället, obehagskänsla, perifert ödem	Mindre vanliga
Undersökningar	Ökning av kroppstemperaturen	Vanliga
	Sänkning av diastoliskt blodtryck, ökning av blodtryck, ökning av systoliskt blodtryck, minskning av hemoglobin, ökning av hjärtfrekvensen.	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

De mest rapporterade biverkningarna efter beviljande av godkännande för försäljning av båda styrkorna var bröstsmärta, vallningar, förhöjt och sänkt blodtryck, obehagskänsla, dyspné, illamående, kräkningar, pyrex, ryggsmärta, huvudvärk och frossbrytningar.

Pediatrisk population

Säkerhetsresultatet för fyra barnpatienter (≤ 17 år gamla) som inkluderades i PID-studien och resultaten för de 12 barnen (i åldern 3 till 16 år) som inkluderades i ITP-studien utvärderades. Andelen huvudvärk, frossbrytningar, pyrexi, illamående, kräkningar, hypotoni, ökning av hjärtfrekvensen och ryggsmärta hos barn visade sig vara högre än hos vuxna. Cyanos rapporterades hos ett barn men inte hos vuxna. Bedömning av vitala tecken i kliniska prövningar i den pediatrika populationen visade inget mönster av kliniskt relevanta förändringar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Överdoser hos barn har inte etablerats med Flebogamma DIF. Precis som hos vuxna, kan överdoser med intravenösa immunoglobuliner leda till övervätskning och hyperviskositet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunoglobuliner: humana normala immunoglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02.

Humant normalt immunoglobulin innehåller i huvudsak immunoglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa ämnen.

Humant normalt immunoglobulin innehåller de IgG-antikroppar som återfinns i den normala befolkningen. Det framställs vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 donationer. Dess fördelning av immunoglobulin G-subklasser motsvarar i stort sett fördelningen i normal human plasma.

Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunoglobulin G-nivåer till normala nivåer.

Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men omfattar immunmodulerande effekter.

Tre kliniska prövningar utfördes med Flebogamma DIF: en för substitutionsterapi hos patienter med primär immunbrist (hos både vuxna och barn över 6 år) och två för immunomodulering hos patienter med immun trombocytopen purpura (en hos vuxna patienter och en annan hos både vuxna och barn mellan 3 och 16 år).

I en säkerhetsstudie efter godkännandet som omfattade 66 patienter visade Flebogamma DIF 100 mg/ml på en högre frekvens (18,46 %, n=24/130) av infusioner förknippade med potentiellt relaterade biverkningar än Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). En försöksperson som behandlades med Flebogamma DIF 100 mg/ml uppvisade emellertid lindriga episoder med huvudvärk vid alla infusioner och ytterligare en patient hade 2 episoder med feber vid 2 infusioner. Det är värt att beakta att dessa 2 försökspersoner bidrog till den högre frekvensen av infusioner med biverkningar i

denna grupp. Det fanns inga andra försökspersoner med fler än 1 infusion med biverkningar i båda grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständig biotillgänglig i patientens cirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3–5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på ungefär 34–37 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ner i celler i det retikulo-endoteliala systemet.

Pediatrisk population

Inga skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna förväntas i den pediatriiska populationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdoser har utförts i råttor och mus. Frånvaro av mortalitet med Flebogamma DIF med doser upp till 2500 mg/kg, och avsaknad av relevanta effekter på andnings-, cirkulations- och centrala nervsystemet, hos behandlade djur stödjer säkerheten med Flebogamma DIF.

Prövning av toxicitet vid upprepad dosering samt studier över embryofetal toxicitet går inte att genomföra på grund av induktion och interferens med antikroppar. Produktens effekt på immunsystemet hos nyfödda har inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

D-sorbitol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml, 100 ml eller 200 ml lösning i injektionsflaska (typ II-glas) med propp (klorobutylgummi).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten bör anta rums- eller kroppstemperatur före användning.

Lösningen bör vara klar till svagt opaliserande och färglös eller svagt gul. Lösning som är grumlig eller innehåller fällningar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 10/2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>