การใช้ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาและให้ยาหลังทำการปลูกถ่าย เพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อแล้ะป้องกันการเกิดปฏิกิริยาร่างกายปฏิเสธเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (graft versus host disease) ขนาดยาจะขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยขนาดยาเริ่มต้น 0.5 กรัม/กก./สัปดาห์ เริ่มให้ก่อนการปลูกถ่าย 7 วัน จนถึง 3 เดือนหลังทำการปลูกถ่าย

กรณีที่ร่างกายไม่ส้ามารถสร้างแอนติบอดีได้เป็นเวลานาน ้ขนาดยาที่ใช้ 0.5 กรัม/กก./เดือน จน กระทั่งระดับแอนติบอดีกลับมาเป็นปกติ

ตารางสรุปขนาดยาที่ใช้

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาที่ใช้	ความถี่ในการให้ยา
การรักษาแบบทดแทนใน primary immunodeficiency syndrome	-ขนาดยาเริ่มต้น 0.4 – 0.8 กรัม/กก. -ตามด้วย	
	0.2 – 0.8 กรัม/กก.	ทุก 2 – 4 สัปดาห์ เพื่อให้ระดับ IgG อยู่ในระดับ trough level อย่างน้อย 4 -6 กรัม/ลิตร
การรักษาแบบทดแทนใน secondary immunodeficiency syndrome	0.2 – 0.4 กรัม/กก.	ทุก 3-4 สัปดาห์ เพื่อให้ระดับ IgG อยู่ในระดับ trough level อย่างน้อย 4 -6 กรัม/ลิตร
เด็้กที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์	0.2 – 0.4 กรัม/กก.	ทุก 3-4 สัปดาห์
การควบคุมระดับการตอบสนองของ ระบบภูมิคุ้มกัน Idiopathic thrombocytopenic purpura Guillian Barré Syndrome โรคคาวาชากิ	0.8 – 1 กรัม/กก. หรือ 0.4 กรัม/กก./วัน 0.4 กรัม/กก./วัน 1.6 – 2 กรัม/กก. หรือ 2 กรัม/กก.	ในวันแรก อาจให้ยาซ้ำอีกครั้งใน 3 วัน เป็นเวลา 2 – 5 วัน เป็นเวลา 3 – 7 วัน แบ่งให้ 2 – 5 วัน ร่วมกับ acetylsalicylic acid ครั้งเดียว ร่วมกับ acetylsalicylic acid
Allogeneic bone marrow transplantation: -รักษาภาวะติดเชื้อและป้องกัน ปฏิกิริยาร่างกายปฏิเสธเนื้อเยื่อ ปลุกถ่าย	0.5 กรัม/กก.	ทุกสัปดาห์ ตั้งแต่วันที่ 7 จนถึง 3 เดือนหลังการปลูกถ่าย
-ร่างกายไม่สามารถสร้าง แอนติบอดีได้เป็นเวลานาน	0.5 กรัม/กก.	ทุกเดือนจนกระทั่งระดับแอนติบอดี กลับมาสู่ระดับปกติ

7. วิธีการใช้ยา

ให้ฟลิโบแกมมา 5% ดิฟ ทางเส้นเลือดดำ ด้วยอัตราเร็วในการให้ยาเริ่มต้น 0.01 – 0.02 มล./กก./นาที ใน 30 นาทีแรก หากทุนยาได้ดี ค่อยๆ เพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาได้จนถึงอัตราเร็วสูงสุด 0.1 มล./กก./นาที ก่อนให้ยา ควรอุ่นยาให้ได้อุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิร่างกาย สารละลายยาอาจใสหรือมีสีเหลือบ ไม่ควรใช้ยาทากมีลักษณะขุ่นหรือมีตะกอน

ยาที่ให้ไม่หมดหรือวัสดุที่เหลือ ควรทำลายตามข้อกำหนดของแต่ละท้องที่

8. ข้อห้ามใช้

ภาวะภูมิไวเกินต่อส่วนประกอบอื่นในผลิตภัณฑ์

ภาวะภูู้มิไวเกินต่อ homologous immunoglobulin โดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะ IgA บกพร่องที่มี แอนติบอดีต่อ IgA

ผ้ที่แพ้ฟรกโตส 9้. คำเตื่อนและข้อควรระวัง

อาการไม่พึ่งประสงค์อย่างรุนแรงอาจสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการให้ยา ควรเฝ้าระวังและปฏิบัติตาม คำแนะนำเกี่ยวกับอัตราเร็วในการให้ยาตามหัวข้อ "ขนาดยาที่แนะนำ" จะต้องติดตามและดูแล ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตลอดการให้ยา

อ้าการไม่พึงประสงค์อาจเกิดขึ้นได้บ่อยหาก

- ให้ยาในอัตราเร็วในการให้ยาสูง

เหยาเนอตราเรวเนการเหยาลูง
 ผู้ป่วยที่มีกาวะขาดแกมมากลอบูลิน หรือมีในปริมาณต่ำ ซึ่งมีหรือไม่มีภาวะ IgA บกพร่อง
 ผู้ป่วยที่ได้รับฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลินเป็นครั้งแรก หรือพบบ้างในกรณีที่มีการเปลี่ยน ผลิตภัณฑ์ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน หรือเว้นระยะห่างจากการได้รับยาครั้งก่อนนาน ไม่ค่อยพบภาวะภูมิไวเกินที่แท้จริง แต่อาจเกิดขึ้นได้บ้างในกรณีของผู้ที่มีภาวะ IgA บกพร่องที่มี

แอนติบอดีต่อ IgĂ พบได้น้อยว่า ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน ทำให้ความดันโลทิตตกได้จากอาการแพ้ยาอย่าง รูนแรง (anaphylactic reaction) แม้ว่าผู้ป่วยจะทนต่อการรักษาด้วยฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน ที่ได้รับในครั้งก่อนได้

- ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ สามารถหลีกเลี่ยงได้โดยการทำให้มั่นใจว่า
 ผู้ป่วยไม่ไวต่อฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน โดยในการให้ยาครั้งแรก ควรให้ยาช้าๆด้วย อัตราเร็วเริ่มต้น 0.01-0.02 มล./กก./ นาที
- อตราเราเรมตน 0.01-0.02 พ.ภ.ทก.7 นาท ผู้ป่วยได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดตลอดระยะเวลาของการให้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่เคย ได้รับอิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลินุมาก่อน ผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากผลิตภัณฑ์ IVIg ตัวอื่น หรือเมื่อเว้นระยะทำงจากการได้รับยาครั้งก่อนนาน เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวัง ระหว่างการให้ยาครั้งแรก และในชั่วโมงแรกของการให้ยาครั้งแรก เพื่อสังเกตอาการ ไม่พึงประสงค์ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มอื่นนอกเหนือจากที่กล่าวข้างต้นทุกรายควรได้รับการสังเกต อาการอย่างน้อย 20 นา้ที่หลังการให้ยา

หลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการให้ IVIg และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย(myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน(stroke) หลอดเลือด าแล้นมาสามารถแก่เราจะเมือนไม่ แก่มาสามารถแก่ และหลอดเลือดดำอุดตับ (deep vein thromboses) สันนิษฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับความหนืดของเลือดที่เพิ่มขึ้นจากการให้อิมมูโนกลอบูลินในผู้ป่วยกลุ่ม เสี่ยง ดิังนั้นควรให้ความระมัดระวังในการจ่ายยาและให้ยา IVIg ในผู้ป่วยโรคอ้ว[ุ]้น และ^{*}ผู้ป่วยที่มี ้ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ความด[ั]นโลทิ้ตสูง เบาหวานและมี้ประวัติ เคยเป็นโรคหลอดเลือดหรือเคยเกิดลิ่มเลือดอุ้ดตัน ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับลิ่มเลือดที่เกิด ขึ้นเองและทางพันธุกรรม ผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวไม่ได้เป็นเวลานานๆ ผู้ป่วยที่มีปริมาณเลือดน้อย อย่างรุนแรง และผู้ป่วยที่เป็นโร้คที่เลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้น)

มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ IVIg ซึ่งมักเกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยโรคไต เบาหวาน ผู้ป่วยที่มีปริมาณเลือดน้อย ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่ เป็นพิษต่อไต หรือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

กรณีที่เกิดภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ควรหยุดให้ยา IVIg

ขณะที่รายงานความผิดปกติของไตและภาวะไตวาย่เฉียบพลันมีความสัมพันธ์กับการใช้ IVIg ที่มี

ซูโครสเป็นสารให้ความคงตัว ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงจึงควรพิจารณาใช้ IVIg ที่ไม่มีซูโครสเป็น ส่วนประกอบ

ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือลิ่มเลือดอุดตัน ควรพิจารณาให้ IVIg โดยใช้ อัตราเร็วในการให้ยาและขนาดยาที่น้อยที่สุดเท่าที่จะปฏิบัติได้

ในผู้ป่วยทุกราย การให้ IVIg จำเป็นต้อง

- มีภาวะน้ำในร่างกายเพียงพอก่อนให้ยา มีการเฝ้าระวังปริมาณปัสสาวะ (urine output)
- มีการเฝ้าระวังระดับครีอะตินินในเลือด (serum creatinin)
- หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ (loop diuretic)

ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ควรลดอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดให้ยา การให้การรักษาขึ้นกับอาการและความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ ในกรณีช็อค ควรให้การรักษาภาวะช็อค

งสารเลี้ยงที่ "รังสารารที่ไว้รายการติดเชื้อจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากเลือดหรือพลาสมามนุษย์ จะรวมถึงการคัดเลือกผู้บริจาค การตรวจสอบเชื้อในการบริจาคแต่ละครั้งและในพลาสมาพูล และ วิธีการกำจัดเชื้อไวรัสในขบวนการผลิต แม้ว่าจะมีมาตรการต่างๆ เหล่านี้แต่การให้ยาที่เตรียมจาก เลือดหรือพลาสมามนุษย์ โรคติดเชื้อที่ติดต่อทางเลือดไม่สามารถขจัดออกได้ทั้งหมดรวมทั้งเชื้อก่อโรค ที่ยังไม่เป็นที่รัจัก

มาตรการที่น้ำมาใช้ในขบวนการผลิตจะมีปูระสิทธิภาพต่อเชื้อไวรัสแบบมีเปลือกหุ้ม เช่น เชื้อไวรัส เอดส์ เชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และเชื้อไวรัสที่ไม่มีเปลือกห้ม เช่น เชื้อไวรัส[์]ตับอักเสบเอ และ พาร์โวไวรัสบี 19

จากประสบการณ์ทางคลินิก ทำให้มั่นใจว่าไม่มีการส่งผ่านเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ หรือ พาร์โวไวรัสบี 19 จากการใช้อิมมูโนกลอบูลิน ซึ่งสันนิษฐานว่าการที่ผลิตภัณฑ์ประกอบไปด้วยแอนติบอดีทำให้ปลอด จากเชื้อไวรัสนั้นๆ

ทุกครั้งที่ให้ฟลีโบแกมมา 5% ดิฟ กับผู้ป่วยให้บันทึกชื่อและรุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์เพื่อเก็บเป็น ทั่นทึกการใช้ยา

้ค่ำเตือนพิเศษเกี่ยวกับส่วนประกอบอื่นๆ : ผลิตภัณฑ์ประกอบด้วยชอร์บิทอล 50 มก./มล. ดังนั้นจึงไม่ควรให้ยานี้ในผู้ป่วยที่แพ้ฟรูกโตส และควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในเด็กทารก และเด็กูเล็ก เนื่องจากอาจยังไม่เคยได้รับการวินิจุฉัยภาวะแพ้ฟรูกโตสมาก่อนและอาจทำให้ถึง **แกชีวิตได้** ไม่พบว่าผลิตภัณฑ์จะรบกวนการตรวจระดับกลูโคสในเลือ

<u>ผลต่อการขับขี่</u> ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลต่อการขับขี่หรือใช้เครื่องจักรกล

เนื่องจากการให้ฟลิโบแกมมา 5% ดิฟ อาจทำให้เวียนศีรษะได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรระมัดระวังในการ ขับขี่หรือใช้เครื่องจักรกล

10. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

<u>้ วัคซีนชนิดมีชีวิตอ่อนแรง (Live attenuated virus vaccines)</u> การให้อิมมูโนกลอบูลินอาจลดประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดมีชีวิตอ่อนแรง เช่น ทัด ทัดเยอรมัน คางทูม การก่อยสูงเล่าเหตุสูงสาย างพยายวงพายาการย่างขอยสารมายอยสารง เปล่าที่ การเอยวุณสารางไม่ และอีสุกอีโส อย่างน้อย 6 ลัปดาห์ ถึง 3 เดือน ควรเว้นระยะทำงประมาณ 3 เดือนก่อนการให้วัดชื่น มีชีวิตอ่อนแรงหลังการให้ผลิตภัณฑ์นี้ ในกรณีของวัคชีนหัด การลดประสิทธิภาพอาจคงอยู่นาน มากกว่า 1 ปี ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับวัคชีนหัดควรได้รับการตรวจวัดระดับแอนติบอดีก่อน <u>การรบกวนผลการทดสอบทางซีรั่ม</u>

ทางอาจาร์ได้อิมมูโนกลอบูลิน ระดับแอนติบอดีในเลือดผู้ป่วยอาจเพิ่มขึ้นชั่วคราวซึ่งอาจให้ผลบวกลวง ในการทดสอบชีริมได้ การส่งผ่านแอนติบอดีต่อแอนติเจนของเม็ดเลือด (erythrocyte) เช่น A, B, D อาจรบกวนผลทดสอบทางซีรั่มสำหรับแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดง เช่น การทดสอบแอนติกลอบูลิน (Coomb's test)

<u>ุความไม่เข้ากัน</u>

้ไม่ควรผสมยานี้ร่วมกับยาอื่น หรือสารละลายที่ใช้ทางหลอดเลือดดำ ควรให้ยาแยกสายกัน 11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่มีการศึกษาทดลองถึงความปลอดภัยของยานี้ในหญิงมีครรภ์ ดังนั้นการให้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์และ ให้นมบูตรจำเป็นต้องให้ด้วยความระมัดระวัง จากประสบการณ์ทางคลินิกพบว้าผลิตภัณฑ์ไม่มี อันตรายต่อระยะเวลาตั้งครรภ์ ตัวอ่อนในครรภ์ และทารกแรกเกิด อิมมูโนกลอบูลินขับออกทาง ้น้ำนม ดังนั้นอาจมีการส่งผ่านแอนติบอดีไปส่ทารกได้

12. อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ เช่น สั่น ปวดศีรษะ ไข้ อาเจียน อาการแพ้ คลื่นไส้ ปวดข้อ ความดันโลหิตต่ำ และอาจมีปวดหลังช่วงล่าง

แนะบราสม รูปและ รูปและ บางครั้งฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำอย่างกะทันหัน และอาจเกิด anaphylactic shock แม้ว่าผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนและไม่เคยเกิดภาวะภูมิไวเกิน

อาจ^เกิด reversible aseptic meningitis จากการใช้ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน (แยกออก จากกรณี reversible haemolytic anaemia/เม็ดเลือดแดงถูกทำลายและผื่นแพ้ยาชั่วคราว) อาจมีระดับครีอะตินินในเลือดสูงขึ้น และ/หรือภาวะไตวายเฉียบพลัน อาจเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย หลอดเลือดอุดตัน หลอดเลือด pulmonary อุดตัน

หลอดเลือดดำอุดตัน ได้น้อยมาก ความปลอดภัยในการส่งผ่านเชื้อ โปรดดูในหัวข้อ "ข้อควรระวัง"

ถ้าพบอาการไม่พึงประสงค์นอกเหนือจาก้ที่ระบุ โปรดแจ้งแพทย์หรือเภสัชกร

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

การให้ยาเกินขนาดอาจทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน (fluid overload) และเลือดมีความหนืดสูงโดยเฉพาะ

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงรวมทั้งผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยโรคไต

14. สภาวะการเก็บรักษ้า

เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง <u>อายุของย่า</u>

<u>ห้ามใช้ยาห</u>ลังวันหมดอายุที่ระบุ

15. รูปแบบยาและขนาด[้]บรรจุ[้]ที่มีจำหน่าย

ฟลีโบ้แกมมา 5% ดิฟ

0.5 กรัม/10 มล. 2.5 กรัม/50 มล. 5.0 กรัม/100 มล. 10 กรัม/200 มล. 20 กรัม/400 มล. 16. ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต/ ผู้นำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร

ผู้ผลิต : Instituto Grifols, S.A.

- Can Guasch, 2-Parets del Valles 08150 Barcelona-SPAIN ผ้นำเข้า : บริษัท กริโฟลส์ (ประเทศไทย) จำกัด 191 อาคารสีลมคอมเพล็กซ์ ชั้น 21 ถ.สีลม แขวงสีลม
- เขตบางรัก กรุงเทพฯ 10500 โทร : 0-2632-1334 โทรสาร : 0-2632-1339

ผู้จัดจำหน่าย : บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด 280 ถนนเจริญกรุง กรุงเทพฯ 10100

โทร : 02-220-9000 ้โทรสาร : 02-224-4440

เก็บยาให้พับมือและสายตาของเด็ก

Instituto Grifols. S.A. Can Guasch. 2 - Parets del Vallès 08150 Barcelona - SPAIN

GRIFOLS

Flebogamma 5% DIF 0.5 - 2.5 - 5 - 10 - 20 g

Solution for infusion

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN

1. PRODUCT NAME

Flebogamma 5% DIF solution for infusion

2. NAME AND STRENGTH OF ACTIVE INGREDIENT

Human normal immunoglobulin (IVIg) 50 mg/ml

3 PRODUCT DESCRIPTION

Composition <u>0.5 g</u> 2.5 g 10 g 20 g <u>5 g</u> Active ingredient: Human normal immunoglobulin 0.5 g 2.5 g 20 g 5 g 10 g Excipients: D-Sorbitol

50 ml 10 ml

Water for injection q.s. 100 ml 200 ml 400 ml The percentage of IgG subclasses is approximately 66.6% $[gG_1, 28.5\% \ [gG_2, 2.7\% \ [gG_3 and 2.2\% \ [gG_1, It contains trace amounts of IgA (lower than 0.05 mg/ml).$

Pharmaceutical form and content

Solution for infusion containing 50 g/l human normal immunoglobulin

4. PHARMACODYNAMIC / PHARMACOKINETICS

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration, ATC code: J06BA02.

Human normal immunoglobulin is immediately and completely bioavailable in the recipient's circulation after intravenous administration. It is distributed relatively rapidly between plasma and extravascular fluid, after approximately 3 - 5 days equilibrium is reached between the intraand extravascular compartments

Flebogamma 5% DIF has a half-life of about 30 - 32 days. This half-life may vary from patient to patient, in particular in primary immunodeficiency.

IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system

5. INDICATION

Flebogamma 5% DIF is indicated for:

Replacement therapy in:

Primary immunodeficiency syndromes such as:

- congenital agammaglobulinaemia and hypogammaglobulinaemia

common variable immunodeficiency

Allogeneic bone marrow transplantation.

severe combined immunodeficiency

Wiskott Aldrich syndrome

Myeloma or chronic lymphocytic leukaemia with severe secondary hypogammaglobulinaemia and recurrent infections

Children with congenital AIDS and recurrent infections.

The dose and dosage regimen is dependent on the indication.

Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes

Immunomodulation

Guillain Barré syndrome

6. RECOMMENDED DOSE

and recurrent infections.

Guillain Barré syndrome

Kawasaki disease

after the transplant.

single dose.

0.4 g/kg/day for 3 to 7 days.

Experience in children is limited

Allogeneic bone marrow transplantation

antibody level returns to normal.

Idiopathic thrombocytopenic purpura

Kawasaki disease

three weeks.

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), in children or adults at high risk of bleeding or prior

In replacement therapy the dosage may need to be individualised for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response. The following dosage regimens are given as a guideline.

The dosage regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of

The least 4 - 6 g/l. There to six months are required after the initiation of therapy for equilibration to occur. The recommended starting dose is 0.4 - 0.8 g/kg followed by at least 0.2 g/kg every

The dose required to achieve a trough level of 6 g/l is of the order of 0.2 - 0.8 g/kg/month. The

Replacement therapy in myeloma or chronic lymphocytic leukaemia with severe secondary

hypogammaglobulinaemia and recurrent infections; replacement therapy in children with AIDS

For the treatment of an acute episode, 0.8 - 1 g/kg on day one, which may be repeated once within

1.6 - 2.0 g/kg should be administered in divided doses over two to five days or 2.0 g/kg as a

Human normal immunoglobulin treatment can be used as part of the conditioning regimen and

For the treatment of infections and prophylaxis of graft versus host disease, dosage is individually tailored. The starting dose is normally 0.5 g/kg/week, starting seven days before

In case of persistent lack of antibody production, dosage of 0.5 g/kg/month is recommended until

3 days, or 0.4 g/kg daily for two to five days. The treatment can be repeated if relapse occurs.

dosage interval when steady state has been reached varies from 2 - 4 weeks.

The recommended dose is 0.2 - 0.4 g/kg every three to four weeks.

Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

transplantation and for up to 3 months after transplantati

Trough levels should be measured in order to adjust the dose and dosage interval

to surgery to correct the platelet count

The dosage recommendations are summarised in the following table:

Indication	Dose	Frequency			
Replacement therapy in primary immunodeficiency	- starting dose: 0.4 - 0.8 g/kg - thereafter: 0.2 - 0.8 g/kg	every 2 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 4 - 6 g/l			
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 4 - 6 g/l			
Children with AIDS	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks			
Immunomodulation:					
Idiopathic thrombocytopenic purpura	0.8 - 1 g/kg or	on day 1, possibly repeated once within 3 days			
	0.4 g/kg/d	for 2 - 5 days			
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 3 - 7 days			
Kawasaki disease	1.6 - 2 g/kg or	in several doses for 2 - 5 days in association with acetylsalicylic acid			
	2 g/kg	in one dose in association with acetylsalicylic acid			
Allogeneic bone marrow transplantation:					
 treatment of infections and prophylaxis of graft versus host disease 	0.5 g/kg	every week from day -7 up to 3 months after transplantation			
- persistent lack of antibody production	0.5 g/kg	every month until antibody levels return to normal			

7. MODE OF ADMINISTRATION

Flebogamma 5% DIF should be infused intravenously at an initial rate of 0.01 - 0.02 ml/kg/min for the first thirty minutes. If well tolerated, the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 0.1 ml/kg/min.

The product should be brought to room or body temperature before use.

The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have deposits. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

8 CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to any of the components.

Hypersensitivity to homologous immunoglobulins, especially in very rare cases of IgA deficiency, when the patient has antibodies against IgA. Fructose intolerance.

9. WARNING AND PRECAUTION

Certain severe adverse drug reactions may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under "Recommended dose" must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period. Certain adverse reactions may occur more frequently

- in case of high rate of infusion,
- in patients with hypo- or agammaglobulinaemia with or without IgA deficiency,
- in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time, or in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion

True hypersensitivity reactions are rare. They can occur in the very seldom cases of IgA deficiency with anti-IgA antibodies.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactic reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin

Potential complications can often be avoided by ensuring:

- that patients are not sensitive to human normal immunoglobulin by first injecting the product slowly at an initial rate of 0.01 - 0.02 ml/kg/min;
- that patients are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous influsion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

There is clinical evidence of an association between IVIg administration and thromboembolic events such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism and deep vein thromboses which is assumed to be related to a relative increase in blood viscosity through the high influx of immunoglobulin in at-risk patients. Caution should be exercised in prescribing and infusing IVIg in obese patients and in patients with pre-existing risk factors for thrombotic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, patients with prolonged periods of immobilisation, severely hypovolemic patients, and patients with diseases which increase blood viscosity)

Cases of acute renal failure have been reported in patients receiving IVIg therapy. In most cases, risk factors have been identified, such as pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolemia, overweight, concomitant nephrotoxic medicinal products or age over 65. In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered.

While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVíg products, those containing sucrose as a stabiliser accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain sucrose may be considered.

In patients at risk for acute renal failure or thromboembolic adverse reactions, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable

In all patients, IVIg administration requires:

- adequate hydration prior to the initiation of the infusion of IVIg
- monitoring of urine output
- monitoring of serum creatinine levels
- avoidance of concomitant use of loop diuretics

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the side effect.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to viral safety.

It is strongly recommended that every time Flebogamma 5% DIF is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

Special warnings about excipients: This medicinal product contains 50 mg of sorbitol per ml as excipient. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine. Special precautions should be taken with babies and young children because this fructose intolerance may not yet be diagnosed and may be fatal. Interferences with determination of blood glucose levels are not expected.

Effects on ability to drive

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Since Flebogamma 5% DIF might induce dizziness, patients should be cautioned when driving or operating machines

10. INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6 weeks and up to 3 months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella After administration of this product, an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked. Interference with serological testing

After injection of immunoglobulin the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell antibodies, for example the antiglobulin test (Coomb's test). Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products or intravenous fluids. It should be administered by a separate intravenous line.

11. PREGNANCY AND LACTATION

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials and therefore should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected. Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to the transfer of protective antibodies to the neonate

12. UNDESIRABLE EFFECT

Adverse reactions such as chills, headache, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

Rarely human normal immunoglobulins may cause a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Cases of reversible aseptic meningitis, isolated cases of reversible haemolytic anaemia/ haemolysis and rare cases of transient cutaneous reactions, have been observed with human normal immunoglobulir

Increase in serum creatinine level and/or acute renal failure have been observed. Very rarely: Thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary

embolism, deep vein thromboses. For safety with respect to transmissible agents, see 9. Warning and Precaution

If any adverse reaction not enclosed in this item appears, inform your physician or pharmacist.

13. OVERDOSE AND TREATMENT

Overdose may lead to fluid overload and hyper viscosity, particularly in patients at risk, including elderly patients or patients with renal impa

14. STORAGE CONDITION

Do not store above 30 °C. Do not freeze. Shelf-life Do not use after the expiry date given on the label.

15. DOSAGE FORMS AND PACKAGING AVAILABLE

Flebogamma 5% DIF 0.5 g/10 ml, 2.5 g/50 ml, 5.0 g/100 ml, 10 g/200 ml, 20 g/400 ml.

16. NAME AND ADRESS OF MANUFACTURING / MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Manufacturer Instituto Grifols, S.A. Can Guasch, 2 - Parets del Vallès 08150 Barcelona - SPAIN

Marketing authorization holder Grifols (Thailand) Ltd. 191 Silom Complex Building, 21st Floor, Silom Road,

3033262

Silom, Bangrak, Bangkok 10500 - THAILAND **17. DATE OF REVISION OF PACKAGE INSERT**

February 2011

Keep out of the reach and sight of children.

Instituto Grifols, S.A. Can Guasch, 2 - Parets del Vallès 08150 Barcelona - SPAIN

GRIFOLS

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ฟลีโบแกมมา 5% ดิฟ Flebogamma 5% DIF

0.5 – 2.5 – 5 – 10 – 20 กรัม

ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน สารละลายสำหรับฉีด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ฟลีโบแกมมา 5% ดิฟ สารละลายสำหรับฉีด Flebogamma 5% DIF 2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน 50 มก./มล.

ลักษณะผลิตภัณฑ์ ส่า

สวนประกอบ					
	0.5 กรัม	2.5 กรัม	5 กรัม	10 กรัม	20 กรัม
-ตัวยาสำคัญ ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน -ส่วนประกอบอื่น	0.5 กรัม	2.5 กรัม	5 กรัม	10 กรัม	20 กรัม

D-sorbitol

น้ำสำหรับยาฉีด 10 มล. 50 มล. 100 มล. 200 มล. 400 มล. ้ร้อยละของ lq G subclass มีค่าประมาณ ดังนี้ lqG, ร้อยละ 66.6 lqG, ร้อยละ 28.5 lqG, ร้อยละ 2.7 IgG_4 ร้อยละ 2.2

ยาประกอบด้วย IgA จำนวนน้อยมาก (ต่ำกว่า 0.05 มก./มล.)

ลักษณะยาและปริมาณยา

สารละลายสำหรับฉีด ประกอบด้วย ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน 50 กรัม/ลิตร

4. เภสัชพลศาสตร์/ เภสัชจลนศาสตร์

กลุ่มยาทางเภสัชวิทยา: immune sera และ immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, สำหรับฉีดเข้าเส้นเลือด ATC Code: J06BA02

หลังจากให้ยาทางเส้นเลือดดำ ฮิวแมน นอร์มัล อิมมูโนกลอบูลิน จะคงอยู่ในกระแสเลือดของผู้รับ ยาทั้งหมดทันที ยาสามารถกระจายตัวอย่างรวดเร็วในพลาสมาและสารน้ำภายนอกหลอดเลือด้ยา จะเข้าสู่สภาวะสมดุลระหว่างภายในและภายนอกหลอดเลือดหลังจากให้ยาไปแล้ว 3 – 5 วัน ฟลีโบแ้กมมา 5% ่ิดิฟ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 - 32 วัน ค่าครึ่งชีวิตอาจแตกต่างกันในผู้ป่วย

แต่ละรายโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ IgG และ IgG complex ถูกทำลายโดยระบบน้ำเหลือง (reticuloendothelial system)

5. ข้อบ่งใช้

ฟลีโบแกมมา 5% ดิฟ ใช้สำหรับ

<u>การรักษาแบบทดแทนใน</u>

ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบปฐมภูมิ เช่น

- ้ผู้ป่วยที่ขาดแกมมากลอบูลิน หรือมีปริมาณต่ำในเลือดตั้งแต่กำเนิด (congenital agammaglobulinemia ้และ hypogammaglobulinemia)
- Common variable immunodeficiency
- Severe combined immunodeficiency
- Wiskott Aldrich syndrome

Myeloma หรือ Chronic Lymphocytic Leukaemia ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบทุติยภูมิ แล้ะมีภาวะแกมมากลอบูลินในเลือดต่ำและมีภาวะติดเชื้อ

้เด็กที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์แต่กำเนิดและมีภาวะติดเชื้อ

<u>การควบคมระดับการตอบสนองของระบบภมิค้มกัน</u>

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) ในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ เลือดออกหรือเตรียมการผ่าตัดเพื่อเพิ่มระดับเกร็ดเลือดให้อยู่ในระดับปกติ Guillian Barré Syndrome

Kawasaki disease

Allogeneic bone marrow transplantation

6. ขนาดยาที่แนะนำ ขนาดยา ขึ้นกับข้อบ่งใช้

<u>การติดเชื้อซ้ำ</u>

โรคคาวาซากิ

การรักษาแบบทดแทนอาจมีความแตกต่างของขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์ และการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย

การรักษาแบบทดแทนใน primary immunodeficiency syndrome

ควรวัดระดับ trough level เพื่อปรับขนาดยาและระยะห่างในการให้ยา

ขนาดยาที่ใช้ 0.2 – 0.4 กรัม/กก. ทุก 3 – 4 สัปดาห์

Idiopathic thrombocytopenic purpura

0.4 กรัม/กก./วัน เป็นเวลา 3 – 7 วัน

ยังมีข้อจำกัดของประสบการณ์การใช้ยาในเด็ก

ผู้ป่วยควรได้รับ acetylsalicylic acid ร่วมด้วย

Allogeneic bone marrow transplantation

Guillian Barré Syndrome

ขนาดยา ควรให้ระดับของ IgG อยู่ใน trough level อย่างน้อย 4 – 6 กรัม/ ลิตร(วัดก่อนการให้ยา ครั้งต่อไป) หลังจากให้ยาครั้งแรก อาจจำเป็นต้องให้ยาช้ำใน 3 – 6 เดือนเพื่อให้ยาอยู่ในระดับสมดุล ขนาดยาเริ่มต้น 0.4 – 0.8 กรัม/กก. ตามด้วย 0.2 กรัม/กก. ทุก 3 สัปดาห์ ขนาดยาที่จะทำให้ IgG อยู่ใน trough level 6 กรัม/ ลิตร คือ 0.2 – 0.8 กรัม/กก./เดือน ระยะห่างในการให้ยาเพื่อให้ถึงสถานะคงตัว (steady state) อาจแตกต่างกัน 2 – 4 สัปดาห์

การรักษาแบบทดแทนใน myeloma หรือ chronic lymphocytic leukemia ที่มีภาวะแกมมากลอบูลิน ในเลือดต่ำแบบทุติยภูมิและการติดเชื้อช้ำ: การรักษาแบบทดแทนในเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์และมี

หรือ 0.4 กรัม/กก. ทุกวันเป็นเวลา 2 – 5 วัน การรักษาอาจทำซ้ำได้กรณีที่มีการกลับมาเป็นใหม่ของโรค