

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flebogamma DIF, 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia100 mg
(josta vähintään 97 % IgG:tä)

Yksi 50 ml pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n prosenttiosuus alaluokissa on (noin):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

IgA-sisällön maksimimäärä on 100 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 50 mg D-sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

- synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

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

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

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

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

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

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

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

Hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoeettisen kantasolujensiirron jälkeen

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

Primaari immuunitrombositopenia (ITP)

Hoito-ohjelmassa on kaksi vaihtoehtoa:

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

Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan.

Kawasakin tauti

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

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

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

Pediatriset potilaat

Flebogamma DIF 100 mg/ml on vasta-aiheinen 0–2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

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

Antotapa

Laskimoon.

Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmistetta annetaan ensimmäisten 30 minuutin ajan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,01 ml/kg/min. Jos potilas sietää hoitoa, annetaan 0,02 ml/kg/min infuusio seuraavien 30 minuutin ajan. Jos potilas taas sietää hoitoa, annetaan 0,04 ml/kg/min infuusio kolmansien 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää infuusiota hyvin, voidaan vähitellen nostaa infuusionopeutta 0,02 ml/kg/min 30 min välein maksiminopeuteen 0,08 ml/kg/min.

On raportoitu, että IVIg:n aiheuttamien haittavaikutusten tiheys nousee infuusionopeuden mukana. Infuusionopeuden tulisi olla hidas aloitusinfuusion aikana. Jos haittavaikutuksia ei esiinny, infuusionopeutta voidaan seuraavissa infuusioissa hitaasti nostaa maksiminopeuteen. Potilaille, jotka kokevat haittavaikutuksia suositellaan infuusionopeuden laskemista ja rajaamista 0,04 ml/kg/min maksiminopeuteen seuraavissa infuusioissa, tai IVIg:n antoa 5 % pitoisuutena (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sorbitoli

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

Yli 2-vuotiaille perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville kehittyy spontaani vastenmielisyys fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, gastrointestinaalisia häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä). Aikaisemmin esiintyneet perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet on siksi selvitettävä perusteellisesti jokaisella potilaalla ennen kuin heille annetaan Flebogamma DIF:ia. Jos potilaille on annettu tahattomasti tätä sorbitolia sisältävää valmistetta ja epäillään perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia, tiputus on heti lopetettava, normaali veren sokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on stabiloitava tehohoidossa.

Valmisteen ei uskota vaikuttavan veren glukoositason määritykseen.

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

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä normaalia useammin, kun:

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

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla että:

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injisoimalla alussa ainetta hitaasti 0,01 ml/kg/min aloitusnopeudella
- potilaita tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erikoisesti potilaita, jotka eivät ole tottuneet saamaan ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, joiden

IVIg-tuote on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, on tarkkailtava ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja infuusion jälkeen tunnin ajan, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin. Kaikkia muita potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

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

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että

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

Yliherkkyys

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

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

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

Tromboembolismi

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

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

Äkillinen munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Aseptinen meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Keskeyttämällä IVIg-hoito oireyhtymä on saatu pysähtymään muutaman päivän kuluessa ilman jälkitauteja.

Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamasta päivästä 2 päivään IVIg-hoidon jälkeen.

Selkäydinnestekokeet ovat usein positiivisia: pleosytoosi voi olla jopa useita tuhansia soluja per mm³, etupäässä granulosyyttisestä sarjasta, ja kohonneet proteiinitasot voivat olla jopa useita satoja mg/dl.

Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidoissa, joissa käytetään suuria annoksia (2 g/kg).

Hemolyyttinen anemia

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

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

Serologisten kokeiden häiriöt

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

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

Taudinaiheuttajat

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

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

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

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

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa Flebogamma DIF 100 mg/ml -infuusioihin yhdistettiin enemmän mahdollisia haittatapahtumia verrattuna Flebogamma DIF 50 mg/ml -infuusioihin (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

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

Pediatriset potilaat

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu tapauksia, joissa esiintyy korjaantuvaa (reversible) aseptista meningiittiä, ja harvoja tapauksia, joissa esiintyy ohimeneviä

ihoreaktioita (myös ihon punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) - esiintymistiheys tuntematon).
 Palautuvia hemolyyttisiä reaktioita on havaittu erityisesti A-, B- ja AB-veriryhmien potilailla.
 Harvinainen, verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia saattaa kehittyä suurilla IVIg-annoksilla
 tapahtuneen hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

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

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

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Yleisempää haittavaikutusten esiintyvyyttä kliinisten tutkimusten yhteydessä, jotka todennäköisesti liittyvät infuusionopeuteen, on todettu (ks. kohta 4.2).

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

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyys on arvioitu seuraavan käytännön mukaan:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten (ADRs) esiintyvyys Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

MedDRAn elinluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Flunssa, virtsaputken tulehdus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Bisytopenia, leukopenia	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus, radikulaari-syndrooma, vasovagaalinen pyörtyminen, vapina	Melko harvinainen
Silmät	Konjunktiviitti, makulopatia, valoherkkyys	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvasärky, vertigo	Melko harvinainen
Sydän	Takykardia	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio	Yleinen
	Diastolinen hypertensio, kuumat aallot, hematooma, hypertensio, systolinen hypertensio, tromboosi	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän takaosan eritteen valuminen nieluun, sivuontelokipu, hengityksen vinkuminen	Melko harvinainen

MedDRAn elinluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
	Vatsan pullistuma, vatsakipu, ylävatsakipu, ripuli, ilmavaivat, oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Akne, ekkymoosi, eryteema, kutina, ihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Selkikipu, myalgia	Yleinen
	Artralgia, lihaskouristukset, lihasjäykkyys, niskakipu, kipu raajassa	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu, kuume, jäykkyys	Yleinen
	Epämukava tunne rinnassa, rintakipu, kylmänväreet, uupumus, kylmän tunne, hermostuneisuus, influenssan tapainen sairaus, infuusioreaktio, injektiopaikan eryteema, injektiopaikan kipu, injektiopaikan reaktiot, huonovointisuus, perifeerinen ödeema	Melko harvinainen
Tutkimukset	Ruumiin lämpötilan nousu	Yleinen
	Diastolisen verenpaineen lasku, verenpaineen nousu, systolisen verenpaineen nousu, hemoglobiinin lasku, pulssin nopeutuminen	Melko harvinainen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuustulokset arvioitiin PID-tutkimuksessa mukana olleen neljän pediatriksen potilaan (≤ 17 vuoden ikäisen) ja ITP-tutkimuksessa mukana olleen 12 potilaan (3–16 vuoden ikäisen) kohdalla. Tällöin todettiin, että päänsärlyn, kylmänväreiden, kuumeen, pahoinvoinnin, oksentelun, hypotension, sydämen lyöntitiheyden kiihtymisen ja selkävun osuus oli suurempi lapsilla kuin aikuisilla. Yhdellä lapsella ilmoitettiin esiintyneen syanoosia, mutta aikuisilla sitä ei ole ilmoitettu esiintyneen. Pediatristen potilaiden elintoimintojen arvioinnissa kliinisten tutkimusten yhteydessä ei todettu kliinisesti relevantteja säännönmukaisesti toistuvia muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia.

Flebogamma DIF:illä tehtiin kolme kliinistä tutkimusta, joista yksi oli primaarista immuunipuutosta sairastavien potilaiden korvaushoitotutkimus (sekä aikuisten että vähintään 6-vuotiaiden lasten) ja kaksi immunotrombocytopeenistä purppuraa sairastavien potilaiden immunomodulaatiotutkimusta (toinen aikuispotilailla ja toinen sekä aikuisilla että 3–16-vuotiaille lapsilla).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 66 potilasta (18,46 %, n = 24/130) Flebogamma DIF 100 mg/ml -infuusioihin yhdistettiin enmmän mahdollisia haittatapahtumia verrattuna Flebogamma DIF 50 mg/ml -infuusioihin (2,22 %, n = 3/135). Yhdellä tutkittavalla, jota hoidettiin Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteella, ilmeni kuitenkin lieviä päänsärkytapahtumia kaikkien infuusioiden yhteydessä, ja toisella potilaaalla oli 2 kuumejaksoa kahden infuusion yhteydessä. On syytä huomioida, että nämä 2 tutkittavaa vaikuttivat tässä ryhmässä havaittuun suurempaan infuusioihin yhdistettyjen haittavaikutusten esiintymistiheyteen. Kummassakaan ryhmässä ei ollut muita tutkittavia, joilla oli enemmän kuin yhteen infuusioon liittyviä haittavaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Flebogamma DIF 100 mg/ml -valmisteen puoliintumisaika on noin 34–37 päivää. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja hiirillä on tehty toksisuustutkimuksia yksittäisannoksilla. Flebogamma DIF:illä tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat enintään 2500 mg/kg, ei esiintynyt kuolleisuutta eikä valmisteella hoidetuilla eläimillä ilmennyt vahvistettuja, relevantteja haittavaikutuksia hengityselimissä, verenkierrossa tai keskushermostossa, mikä tukee Flebogamma DIF:in turvallisuutta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

D-sorbitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Kaksi vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pakkauskoko: 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuksen tulee olla kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameaa tai sakkaantunutta liuosta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/404/006-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.8.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.4.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 10/2018

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