

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna.....50 mg
(co najmniej 97% stanowi IgG)

Każda fiolka 10 ml zawiera: 0,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 50 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 100 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 200 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 400 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG wynosi (wartości przybliżone):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

Maksymalna zawartość IgA to 50 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkiego.

Substancje pomocnicze:

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 (0 – 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 hemapoetycznego (HSCT).
- Nawracających zakażeniach bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS).

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 – 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 hemapoetycznego.

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 hemapoetycznego	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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Flebogamma DIF 50 mg/ml nie zostało jeszcze potwierdzone w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, jednakże 3 dzieci zostało włączonych do badania klinicznego dotyczącego pierwotnych niedoborów odporności.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych, we wszystkich wskazaniach polega na przeliczaniu na masę ciała i jest dostosowywane do odpowiedzi klinicznej.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Flebogamma DIF 50 mg/ml należy podawać w infuzji dożylnej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 – 0,02ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana (patrz punkt 4.4), szybkość można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 0,1 ml/kg/min.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4).

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

Nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sorbitol

W każdym mililitrze tego produktu leczniczego znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu preparatu nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją 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.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego.

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 preparat ludzkiej immunoglobuliny normalnej 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 – 0,02 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 preparatów 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 częstotliwością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2 g/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. Może to doprowadzić do wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej wskutek sekwestracji erytrocytów. 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.

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

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

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

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 preparatu podczas ciąży nie było przedmiotem klinicznych kontrolowanych badań. Dlatego preparat 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 tryestrze ciąży. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu immunoglobulin nie wskazuje na to, że należy spodziewać się negatywnego wpływu preparatu 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 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 niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek.

Po podaniu ludzkiej immunoglobuliny normalnej obserwowano sporadyczne przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz sporadyczne przypadki przejściowych reakcji skórnych. 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

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 (niemożliwą do oceny na podstawie dostępnych danych).

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

Częstość występowania objawów nieporządkanych (ADR) w badaniach klinicznych produktu Flebgamma DIF 50 mg/ml

MeDRA System klasyfikacji narządowej (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Dodatni test Coombsa, obniżone ciśnienie skurczowe, podwyższone ciśnienie skurczowe, podwyższona temperatura ciała	Rzadko

MeDRA System klasyfikacji narządowej (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Zawroty głowy	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli, kaszel, świsty	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka, kontaktowe zapalenie skóry	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśniowe, kurcze mięśni	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Podciśnienie, nadciśnienie, nadciśnienie rozkurczowe, niestabilne ciśnienie tętnicze	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, reakcja w miejscu po wstrzyknięciu	Często
	Dreszcze, astenia, ból, zapalenie w miejscu po infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, przesunięcie się kaniuli	Rzadko

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane podczas badań klinicznych u 3 dzieci (w wieku ≤ 16 lat) z pierwotnym niedoborem odporności wydają się nie różnić się od uzyskanych podczas stosowania w całej populacji chorych.

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 preparatu 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.

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 50 mg/ml wynosi ok. 30 - 32 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 preparatu 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 preparatu na układ immunologiczny noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami lub płynami do podawania dożylnego. Preparat należy podawać w osobnej infuzji.

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 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml lub 400 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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/001-005

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

Data pierwszego wydania pozwolenia: 23 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

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.

Substancje pomocnicze:

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 (0 – 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 hemapoetycznego (HSCT).
- Nawracających zakażeniach bakteryjnych we wrodzonym niedoborze odporności (AIDS).

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0 – 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 hemapoetycznego.

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 hemapoetycznego	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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Flebogamma DIF 100 mg/ml zostało potwierdzone w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat w 3 przypadkach pierwotnego niedoboru odporności oraz w 9 przypadkach samoistnej plamicy małopłytkowej.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Flebogamma DIF u dzieci w wieku od 0 do 2 roku życia nie zostało określone w badaniach klinicznych.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 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 dożylnej 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 (patrz punkt 4.4).

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

Nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sorbitol

W każdym mililitrze tego produktu leczniczego znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu preparatu nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją 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.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego.

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 preparat ludzkiej immunoglobuliny normalnej 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 preparatów 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 poziom 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. Może to doprowadzić do

wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej wskutek sekwestracji erytrocytów. 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.

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

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

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

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 preparatu podczas ciąży nie było przedmiotem klinicznych kontrolowanych badań. Dlatego preparat 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 preparatu 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 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 niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek.

Po podaniu ludzkiej immunoglobuliny normalnej obserwowano sporadyczne przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz sporadyczne przypadki przejściowych reakcji skórnych. 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 (niemożliwą do oceny na podstawie dostępnych danych).

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

Częstość występowania objawów nieporządkanych (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 metaboliczne 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 płamki 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, krwaki, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe, zakrzepica	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wydzieliny z noszdrzy tylnych, bóle zatok, świsty	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Wzmożone 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, wzmożone napięcie mięśni, bóle szyi, bóle kończyn	Niezbyt często
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

MeDRA System klasyfikacji narządowej (SOC)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Podwyższona temperatura ciała	Często
	Podwyższona ciśnienie rozkurczowe, podwyższone ciśnienie, podwyższone ciśnienie skurczowe, obniżenie poziomu hemoglobiny, przyspieszenie akcji serca	Niezbyt często

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane podczas badań klinicznych u 3 dzieci (w wieku ≤ 16 lat) z pierwotnym niedoborem odporności oraz w 9 przypadkach samoistnej plamicy małopłytkowej u dzieci (w wieku od 3 do 15 lat) nie różniły się od uzyskanych podczas stosowania w całej populacji chorych.

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 preparatu 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.

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 preparatu 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 preparatu na układ immunologiczny noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami lub płynami do podawania dożylnego. Preparat należy podawać w osobnej infuzji.

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 fiołka

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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/006-008

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

Data pierwszego wydania pozwolenia: 23 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

Instituto Grifols. S.A.
Polígono Levante
Can Guasch, 2
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Hiszpania

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasch, 2
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Hiszpania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany przepisu lekarza.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 3.0 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi działania opisane w Planie dotyczącym monitorowania działań niepożądanych uzgodnione w wersji 4.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) opisanego w module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i kolejnymi nowelizacjami RMP uzgodnionymi przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków

Oficjalne zwolnienie serii: zgodnie z artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/WE z poprawkami, seria zostanie oficjalnie zwolniona przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA (0,5 g, 2,5 g, 5 g, 10 g i 20 g)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTACJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg), której co najmniej 97% stanowi IgG.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

D-sorbitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

0,5 g / 10 ml

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/001
EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji Brajlem.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA**
(2,5 g, 5 g, 10 g i 20 g)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTACJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg), której co najmniej 97% stanowi IgG.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

D-sorbitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

2,5 g / 50 ml
5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Pociągnij w tym miejscu, aby powiesić

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji Brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA (0,5 g)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna
Do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0.5 g / 10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE (5 g, 10 g i 20 g)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTACJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 100 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg), z której co najmniej 97% stanowi IgG.
Maksymalna zawartość IgA to 100 mikrogramów/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

D-sorbitol, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/006
EU/1/07/404/007
EU/1/07/404/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA
(5 g)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTACJI CZYNNEJ(YCH)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

5 g / 50 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Aby powiesić, pociągnij w tym miejscu
Do podawania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILE’A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA (10 g i 20 g)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTACJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 100 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej (IVIg), której co najmniej 97% stanowi IgG.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

D-sorbitol, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Aby powiesić, ociągnij w tym miejscu
Do podawania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji Immunoglobulina ludzka normalna (IVIG)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Flebogamma DIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flebogamma DIF
3. Jak stosować lek Flebogamma DIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Flebogamma DIF
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK FLEBOGAMMA DIF I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF należy do klasy leków zwanych immunoglobulinami. Leki te są stosowane w leczeniu chorób, w których system obronny organizmu nie działa w sposób prawidłowy.

W jakim celu stosuje się lek Flebogamma DIF

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat), u których przeciwciała nie występują w dostatecznej ilości (terapia substytucyjna). W ramach tego wskazania występuje pięć grup pacjentów u których stosuje się lek:

- Pacjenci z wrodzonym brakiem przeciwciał (pierwotny niedobór odporności ang. PID).
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) wraz z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną (nowotwór z nadmiernym wytwarzaniem białych krwinek), u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna.
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) wraz z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem (oznacza nowotwór tworzący guzy powstałe z komórek szpiku kostnego), u których nie wystąpiła właściwa reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom.
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych (allogenicznych komórek macierzystych układu hemapoetycznego), wtedy gdy przeszczepione są komórki macierzyste od innej osoby.
- Dzieci młodzież z wrodzonym zespołem niedoborów odporności (ang. AIDS) w celu zapobiegania uciążliwym zakażeniom.

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z pewnymi chorobami autoimmunologicznymi (immunomodulacja). W ramach tego wskazania występują trzy grupy pacjentów u których stosuje się lek:

- Immunologiczna plamica małopłytkowa (ang. ITP), w której występuje znaczne obniżenie liczby płytek krwi we krwi obwodowej. Płytki krwi pełnią ważną rolę w procesie krzepnięcia krwi i zmniejszenie ich ilości może spowodować krwawienia i wylewy krwawe do tkanek. Lek

ten jest także stosowany profilaktycznie w celu korekty liczby płytek krwi przed zabiegami chirurgicznymi u dorosłych i dzieci, u których istnieje duże zagrożenie wystąpienia krwawień.

- Zespół Guillain-Barré, w którym dochodzi do zaburzeń układu nerwowego wskutek niszczącego działania układu immunologicznego.
- Choroba Kawasaki, w której u dzieci występuje powiększenie naczyń krwionośnych (tętnicznych) w wielu narządach ciała.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU FLEBOGAMMA DIF

Kiedy nie stosować leku Flebogamma DIF

- Jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na immunoglobuliny lub którykolwiek z pozostałych składników leku Flebogamma DIF (pełną listę składników, patrz pkt 6. niniejszej ulotki).
- W przypadkach niedoboru immunoglobuliny A (IgA) we krwi lub gdy pacjent posiada we krwi przeciwciała przeciw IgA.
- W przypadku nietolerancji fruktozy, rzadko występującej choroby genetycznej, w której nie jest wytwarzany enzym rozkładający fruktozę.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Flebogamma DIF

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- wskutek zbyt szybkiej infuzji
- u pacjentów z hipo- lub agammaglobulinemią (stany chorobowe z niskim poziomem immunoglobulin we krwi) z niedoborem lub bez niedoboru IgA
- u pacjentów, którym lek Flebogamma DIF podaje się po raz pierwszy oraz u tych, u których zmieniono go na inny produkt zawierający immunoglobulinę ludzką normalną (IVIg) lub podaje się kolejną infuzję po długiej przerwie (tzn. kilka tygodni). Z tego powodu pacjent powinien być obserwowany przez pierwszą godzinę od rozpoczęcia infuzji, aby wykryć możliwe działania niepożądane.

Alergiczne reakcje występują rzadko. Mogą pojawić się szczególnie w przypadkach niedoborów IgA we krwi lub występowania przeciwciał przeciwko IgA.

W rzadkich przypadkach, nawet po podaniu kolejnej dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej, może wystąpić reakcja alergiczna ze spadkiem ciśnienia krwi.

Pacjenci z czynnikami ryzyka

Ze względu na konieczność podjęcia środków ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych, należy poinformować lekarza o innych dolegliwościach lub chorobach. Należy szczególnie powiadomić lekarza w przypadku;

- cukrzycy
- nadciśnienia
- choroby naczyniowej i stanów zakrzepowych w wywiadzie
- nadwagi
- obniżonej objętości krwi
- chorób z podwyższoną lepkością krwi
- podeszłego wieku

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku wystąpienia objawów ze strony nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania immunoglobuliny, ponieważ obserwowano przypadki zaburzenia funkcji i ostrej niewydolności nerek po podaniu IVIg.

Należy poinformować lekarza, jeśli powyższe objawy występowały w przeszłości.

Ostrzeżenia specjalne

W celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych stosowane środki ostrożności 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.

Podjęmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, wirusa zapalenia wątroby B, wirusa zapalenia wątroby C oraz wirusów bezosłonkowych takich jak wirusa zapalenia wątroby A i wirusa parwowirus B19.

Nie zanotowano związku przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, prawdopodobnie dlatego, że obecność przeciwciał przeciw tym wirusom w produktach immunoglobulin jest wystarczającym zabezpieczeniem.

W celu zachowania danych o zastosowanych seriach produktu, stanowczo zaleca się, aby za każdym razem, gdy podawana jest dawka leku Flebogamma DIF, zanotować nazwę i numer jego serii.

Stosowanie innych leków

- Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.
- Wpływ na szczepienia ochronne: lek Flebogamma DIF może osłabić skuteczność niektórych szczepionek (zawierających żywe atenuowane wirusy) takich jak przeciwko odrze, różyczce, śwince oraz ospie wietrznej.

Wpływ na badania krwi

Podanie leku Flebogamma DIF może wpłynąć na wyniki niektórych badań (badania serologiczne). W przypadku poddawania się badaniom krwi, pacjent powinien poinformować o otrzymaniu tego leku analityka badającego krew albo lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli jest w ciąży lub karmi piersią. Decyzję o tym, czy lek Flebogamma DIF może być zastosowany w czasie ciąży lub w okresie karmienia piersią podejmuje lekarz.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, zanim zacznie się stosować jakikolwiek lek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Czasami mogą wystąpić zawroty głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Flebogamma DIF

W jednym ml tego preparatu znajduje się sorbitol, 50 mg. Z tego powodu, jeśli u pacjenta występuje wrodzona nietolerancja niektórych cukrów należy poinformować o tym lekarza przed podaniem tego leku.

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze nie zdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK FLEBOGAMMA DIF

Flebogamma DIF podaje się dożylnie (podanie dożylne). Pacjent może sam stosować lek, jeśli zostanie odpowiednio przeszkolony przez pracowników szpitala. Aby nie dopuścić do przedostania się zarasków, infuzja powinna być wykonana tylko w taki sposób, jak pokazano na szkoleniu. Infuzja powinna być przeprowadzona zawsze w obecności innej dorosłej i odpowiedzialnej osoby.

Dawkę, która zależy od masy ciała i wskazań, ustala lekarz (patrz również „Informacje wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia” na końcu ulotki).

Na początku infuzji, Flebogamma DIF podaje się z małą prędkością (0,01 - 0,02 ml/kg masy ciała na minutę). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, lekarz może zwiększyć szybkość infuzji (do 0,1 ml/kg masy ciała na minutę).

Stosowanie u dzieci

Dawkowanie u dzieci, podobnie jak u dorosłych, we wszystkich wskazaniach wyznacza się w przeliczeniu na masę ciała i w zależności od skuteczności klinicznej.

Zastowanie większej niż zalecana dawki leku Flebogamma DIF

Przedawkowanie Flebogamma DIF może prowadzić do przeciążenia krążenia wskutek podania nadmiaru płynu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tzn. pacjenci w podeszłym wieku z dolegliwościami ze strony nerek. W przypadku podania większej niż zalecana dawka leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie dawki leku Flebogamma DIF

Należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub farmaceuty i stosować jego zalecenia. W przypadku pominięcia dawki, nie należy stosować podwójnej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Flebogamma DIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy wymienione poniżej występowały w rzadkich lub pojedynczych przypadkach po podaniu preparatów immunoglobulin. **Jeśli wystąpią poniższe objawy podczas lub po skończeniu infuzji, należy powiadomić o tym lekarza:**

- Nagły spadek ciśnienia krwi, a w niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek leku.
- Przejściowe zapalenie opon mózgowych (odwracalne aseptyczne zapalenie opon).
- Przemijające zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (odwracalna anemia hemolityczna/hemoliza).
- Przejściowe reakcje skórne.
- Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i(lub) ostra niewydolność nerek.

- stany zakrzepowe prowadzące do zawału serca, udaru, zatoru płucnego, głębokiej zakrzepicy żyłnej.

Przeprowadzono 2 badania kliniczne, w których stosowano lek Flebogamma DIF 50 mg/ml. Podczas tych badań obserwowano różne działania niepożądane. Częstość występowania oceniano według następujących kryteriów:

- bardzo często (częściej niż 1 przypadek na 10 pacjentów)
- często (w 1 do 10 przypadków na 100 pacjentów)
- niezbyt często (w 1 do 10 przypadków na 1000 pacjentów)
- rzadko (w 1 do 10 przypadków na 10000 pacjentów)
- bardzo rzadko (w mniej niż 1 przypadek na 10 000 pacjentów)
- nieznana (niemożliwa do oceny na podstawie dostępnych danych)

Często:

- ból głowy
- reakcja w miejscu infuzji
- gorączka (podwyższona temperatura ciała)

Niezbyt często:

- dodatni test Coombs'a
- zawroty głowy (choroba lokomocyjna)
- zwiększone lub obniżone ciśnienie krwi tętniczej
- zmiany ciśnienia krwi
- zapalenie oskrzeli
- kaszel
- świsty
- bóle brzucha (także bóle z wzmożonym napięciem górnej części brzucha)
- biegunka
- wymioty
- nudności
- pokrzywka
- świąd (swędzenie)
- wysypka (zmiany skórne)
- kontaktowe zapalenie skóry
- ból pleców
- bóle mięśni
- bóle stawów
- skurcze mięśniowe
- sztywność (uczucie mrowienia)
- osłabienie mięśni
- ból
- odczyn zapalny w miejscu infuzji
- odczyn w miejscu podania (w tym obrzęk w miejscu podania, świąd, obrzęk i ból)
- przemieszczanie się implantu

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK FLEBOGAMMA DIF

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Flebogamma DIF po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP (Termin ważności). Termin ważności upływa pod koniec podanego miesiąca.

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

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować leku Flebogamma DIF jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Flebogamma DIF

- Substancją czynną leku jest: Immunoglobulina ludzka normalna (IVIG). Jeden ml zawiera 50 mg białka, w tym co najmniej 97% IgG.

Każda fiolka 10 ml zawiera: 0,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 50 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 100 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 200 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 400 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG wynosi w przybliżeniu 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃, 2,2% IgG₄. Zawiera śladowe ilości IgA (mniej niż 50 mikrogramów/ml).

- Ponadto lek zawiera sorbitol i wodę do wstrzykiwań (więcej informacji na temat składników, patrz punkt 2.).

Jak wygląda lek Flebogamma DIF i co zawiera opakowanie

Flebogamma DIF to roztwór do infuzji. Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Flebogamma DIF, dostępny jest w fiolkach po 0,5 g/10 ml; 2,5 g/50 ml; 5 g/100 ml; 10 g/200 ml; 20 g/400 ml.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tél/Tel: +34 93 571 01 00

България

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Тел.: +34 93 571 01 00

Česká republika

Grifols S.R.O.
Žitná 2
CZ-120 00 Praha 2
Tel: +4202 2223 1415

Danmark

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tlf: +34 93 571 01 00

Deutschland

Grifols Deutschland GmbH
Lyoner Straße 15
D-60528 Frankfurt
Tel: +49 69 660 593 1000

Eesti

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Ελλάδα

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Τηλ: +34 93 571 01 00

España

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

France

Grifols France, SARL
Arteparc, Rue de la Belle du Canet, Bât. D
Route de la Côte d'Azur
F-13590 Meyreuil
Tél: +33 442 54 44 00

Lietuva

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Luxembourg/Luxemburg

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tél/Tel: +34 93 571 01 00

Magyarország

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel.: +34 93 571 01 00

Malta

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Nederland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Norge

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tlf: +34 93 571 01 00

Österreich

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Polska

Grifols Polska Sp. z o. o.
UL. Nowogrodzka 68
PL-02-014 Warsaw
Tel.: +48 22 504 06 41

Portugal

Grifols Portugal, Lda.
Rua de São Sebastião, nº 2
Zona Industrial de Cabra Figa
P-2635-448 Rio de Mouro
Tel: +351 219 255 200

Hrvatska

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Ireland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Ísland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Sími: +34 93 571 01 00

Italia

Grifols Italia S.p.A.
Via Carducci, 62 d
I-56010 Ghezzano (Pisa)
Tel: +39 050 8755 113

Κύπρος

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Τηλ: +34 93 571 01 00

Latvija

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

România

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Slovenija

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Slovenská republika

Grifols International, S.A.
Trnavská cesta 50
821 02, Bratislava
Tel: +421 2 44 63 82 01

Suomi/Finland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Puh/Tel: +34 93 571 01 00

Sverige

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

United Kingdom

Grifols UK Ltd.
Byron House
Cambridge Business Park
Cambridge, CB4 0WZ
Tel: +44 01 223 395 700

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia
(więcej informacji, patrz punkt 3.):

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka i schemat podawania zależy 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.

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

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 hemapoetycznego	0,2 - 0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l
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.

Flebogamma DIF należy podawać dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01 – 0,02ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 0,1 ml/kg/min.

Podczas badań klinicznych pacjentów z przewlekłą ITP uzyskano średni wzrost poziomu płytek o (64 000/ μ l) nie uzyskując jednak poziomu normalnego.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci, podobnie jak u dorosłych, we wszystkich wskazaniach polega na przeliczeniu na masę ciała i zależy od skuteczności klinicznej.

Niezgodności

Flebogamma DIF nie należy mieszać z innymi lekami i roztworami do infuzji dożylniej. Lek należy podawać w osobnej infuzji.

Ostrzeżenia specjalne

Sorbitol

W każdym mililitrze tego preparatu znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu preparatu nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją 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.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego leku.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej (nie wyższej niż 30°C).

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować leku Flebogamma DIF jeśli roztwór jest mętny lub z osadem na dnie!

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Flebogamma DIF 100 mg/ml roztwór do infuzji Immunoglobulina ludzka normalna (IVIG)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Flebogamma DIF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flebogamma DIF
3. Jak stosować lek Flebogamma DIF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Flebogamma DIF
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK FLEBOGAMMA DIF I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF należy do klasy leków zwanych immunoglobulinami. Leki te są stosowane w leczeniu chorób, w których system obronny organizmu nie działa w sposób prawidłowy.

W jakim celu stosuje się lek Flebogamma DIF

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat), u których przeciwciała nie występują w dostatecznej ilości (terapia substytucyjna). W ramach tego wskazania występuje pięć grup pacjentów u których stosuje się lek:

- Pacjenci z wrodzonym brakiem przeciwciał (pierwotny niedobór odporności ang. PID).
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) wraz z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną (nowotwór z nadmiernym wytwarzaniem białych krwinek), u których profilaktyczna antybiotykoterapia okazała się być nieskuteczna.
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) wraz z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem (oznacza nowotwór tworzący guzy powstałe z komórek szpiku kostnego), u których nie wystąpiła właściwa reakcja na szczepienie przeciwko pneumokokom.
- Hipogammaglobulinemia (oznacza stan, w którym poziom przeciwciał we krwi jest obniżony) u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych (allogenicznych komórek macierzystych układu hemapoetycznego), wtedy gdy przeszczepione są komórki macierzyste od innej osoby.
- Dzieci młodzież z wrodzonym zespołem niedoborów odporności (ang. AIDS) w celu zapobiegania uciążliwym zakażeniom.

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z pewnymi chorobami autoimmunologicznymi (immunomodulacja). W ramach tego wskazania występują trzy grupy pacjentów u których stosuje się lek:

- Immunologiczna plamica małopłytkowa (ang. ITP), w której występuje znaczne obniżenie liczby płytek krwi we krwi obwodowej. Płytki krwi pełnią ważną rolę w procesie krzepnięcia krwi i zmniejszenie ich ilości może spowodować krwawienia i wylewy krwawe do tkanek. Lek

ten jest także stosowany profilaktycznie w celu korekty liczby płytek krwi przed zabiegami chirurgicznymi u dorosłych i dzieci, u których istnieje duże zagrożenie wystąpienia krwawień.

- Zespół Guillain-Barré, w którym dochodzi do zaburzeń układu nerwowego wskutek niszczącego działania układu immunologicznego.
- Choroba Kawasaki, w której u dzieci występuje powiększenie naczyń krwionośnych (tętnicznych) w wielu narządach ciała.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU FLEBOGAMMA DIF

Kiedy nie stosować leku Flebogamma DIF

- Jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na immunoglobuliny lub którykolwiek z pozostałych składników leku Flebogamma DIF (pełną listę składników, patrz pkt 6. niniejszej ulotki).
- W przypadkach niedoboru immunoglobuliny A (IgA) we krwi lub gdy pacjent posiada we krwi przeciwciała przeciw IgA.
- W przypadku nietolerancji fruktozy, rzadko występującej choroby genetycznej, w której nie jest wytwarzany enzym rozkładający fruktozę.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Flebogamma DIF

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- wskutek zbyt szybkiej infuzji
- u pacjentów z hipo- lub agammaglobulinemią (stany chorobowe z niskim poziomem immunoglobulin we krwi) z niedoborem lub bez niedoboru IgA
- u pacjentów, którym lek Flebogamma DIF podaje się po raz pierwszy oraz u tych, u których zmieniono go na inny produkt zawierający immunoglobulinę ludzką normalną (IVIg) lub podaje się kolejną infuzję po długiej przerwie (tzn. kilka tygodni). Z tego powodu pacjent powinien być obserwowany przez pierwszą godzinę od rozpoczęcia infuzji, aby wykryć możliwe działania niepożądane.

Alergiczne reakcje występują rzadko. Mogą pojawić się szczególnie w przypadkach niedoborów IgA we krwi lub występowania przeciwciał przeciwko IgA.

W rzadkich przypadkach, nawet po podaniu kolejnej dawki immunoglobuliny ludzkiej normalnej, może wystąpić reakcja alergiczna ze spadkiem ciśnienia krwi.

Pacjenci z czynnikami ryzyka

Ze względu na konieczność podjęcia środków ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych, należy poinformować lekarza o innych dolegliwościach lub chorobach. Należy szczególnie powiadomić lekarza w przypadku;

- cukrzycy
- nadciśnienia
- choroby naczyniowej i stanów zakrzepowych w wywiadzie
- nadwagi
- obniżonej objętości krwi
- chorób z podwyższoną lepkością krwi
- podeszłego wieku

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku wystąpienia objawów ze strony nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania immunoglobuliny, ponieważ obserwowano przypadki zaburzenia funkcji i ostrej niewydolności nerek po podaniu IVIg.

Należy poinformować lekarza, jeśli powyższe objawy występowały w przeszłości.

Ostrzeżenia specjalne

W celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych stosowane środki ostrożności 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.

Podjęmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, wirusa zapalenia wątroby B, wirusa zapalenia wątroby C oraz wirusów bezosłonkowych takich jak wirusa zapalenia wątroby A i wirusa parwowirus B19.

Nie zanotowano związku przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, prawdopodobnie dlatego, że obecność przeciwciał przeciw tym wirusom w produktach immunoglobulin jest wystarczającym zabezpieczeniem.

W celu zachowania danych o zastosowanych seriach produktu, stanowczo zaleca się, aby za każdym razem, gdy podawana jest dawka leku Flebogamma DIF, zanotować nazwę i numer jego serii.

Stosowanie innych leków

- Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.
- Wpływ na szczepienia ochronne: lek Flebogamma DIF może osłabić skuteczność niektórych szczepionek (zawierających żywe atenuowane wirusy) takich jak przeciwko odrze, różyczce, śwince oraz ospie wietrznej.

Wpływ na badania krwi

Podanie leku Flebogamma DIF może wpłynąć na wyniki niektórych badań (badania serologiczne). W przypadku poddawania się badaniom krwi, pacjent powinien poinformować o otrzymaniu tego leku analityka badającego krew albo lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli jest w ciąży lub karmi piersią. Decyzję o tym, czy lek Flebogamma DIF może być zastosowany w czasie ciąży lub w okresie karmienia piersią podejmuje lekarz.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, zanim zacznie się stosować jakikolwiek lek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Czasami mogą wystąpić zawroty głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Flebogamma DIF

W jednym ml tego preparatu znajduje się sorbitol, 50 mg. Z tego powodu, jeśli u pacjenta występuje wrodzona nietolerancja niektórych cukrów należy poinformować o tym lekarza przed podaniem tego leku.

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze nie zdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK FLEBOGAMMA DIF

Flebogamma DIF podaje się dożylnie (podanie dożylne). Pacjent może sam stosować lek, jeśli zostanie odpowiednio przeszkolony przez pracowników szpitala. Aby nie dopuścić do przedostania się zarasków, infuzja powinna być wykonana tylko w taki sposób, jak pokazano na szkoleniu. Infuzja powinna być przeprowadzona zawsze w obecności innej dorosłej i odpowiedzialnej osoby.

Dawkę, która zależy od masy ciała i wskazań, ustala lekarz (patrz również „Informacje wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia” na końcu ulotki).

Na początku infuzji, Flebogamma DIF podaje się z małą prędkością (0,01 ml/kg masy ciała na minutę). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, lekarz może zwiększyć szybkość infuzji (do 0,08 ml/kg masy ciała na minutę).

Stosowanie u dzieci

Dawkowanie u dzieci, podobnie jak u dorosłych, we wszystkich wskazaniach wyznacza się w przeliczeniu na masę ciała i w zależności od skuteczności klinicznej.

Zastowanie większej niż zalecana dawki leku Flebogamma DIF

Przedawkowanie Flebogamma DIF może prowadzić do przeciążenia krążenia wskutek podania nadmiaru płynu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tzn. pacjenci w podeszłym wieku z dolegliwościami ze strony nerek. W przypadku podania większej niż zalecana dawka leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie dawki leku Flebogamma DIF

Należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub farmaceuty i stosować jego zalecenia. W przypadku pominięcia dawki, nie należy stosować podwójnej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Flebogamma DIF może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy wymienione poniżej występowały w rzadkich lub pojedynczych przypadkach po podaniu preparatów immunoglobulin. **Jeśli wystąpią poniższe objawy podczas lub po skończeniu infuzji, należy powiadomić o tym lekarza:**

- Nagły spadek ciśnienia krwi, a w niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek leku.
- Przejściowe zapalenie opon mózgowych (odwracalne aseptyczne zapalenie opon).
- Przemijające zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (odwracalna anemia hemolityczna/hemoliza).
- Przejściowe reakcje skórne.
- Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i(lub) ostra niewydolność nerek.

- stany zakrzepowe prowadzące do zawału serca, udaru, zatoru płucnego, głębokiej zakrzepicy żyłnej.

Przeprowadzono 3 badania kliniczne, w których stosowano lek Flebogamma DIF 100 mg/ml. Podczas tych badań obserwowano różne działania niepożądane. Częstość występowania oceniano według następujących kryteriów:

- bardzo często (częściej niż 1 przypadek na 10 pacjentów)
- często (w 1 do 10 przypadków na 100 pacjentów)
- niezbyt często (w 1 do 10 przypadków na 1000 pacjentów)
- rzadko (w 1 do 10 przypadków na 10000 pacjentów)
- bardzo rzadko (w mniej niż 1 przypadek na 10 000 pacjentów)
- nieznana (niemożliwa do oceny na podstawie dostępnych danych)

Bardzo często:

- bóle głowy

Często:

- tachykardia
- podciśnienie
- nudności
- ból pleców
- ból mięśni
- ból
- gorączka (podwyższona temperatura ciała)
- dreszcze (uczucie zimna)

Niezbyt często:

- grypa
- zakażenie dróg moczowych
- zmniejszenie ilości krwinek czerwonych i białych
- anoreksja (brak apetytu)
- zawroty głowy
- zespół bólowy
- omdlenie
- drżenia mięśni
- zapalenie spojówek
- zwyrodnienie plamki żółtej (choroba siatkówki oka)
- fotofobia (światłowstręt)
- ból ucha
- zawroty głowy
- zwięższone lub obniżone ciśnienie krwi tętniczej
- zaczerwienienie twarzy
- krwaki
- zatory
- wyciek wydzieliny z nozdrzy tylnych (zwiększona ilość śluzu)
- ból zatok
- świsty
- bóle brzucha (także bóle z wzmożonym napięciem górnej części brzucha)
- biegunka
- wzdęcia
- wymioty
- trądzik
- siniaki
- zaczerwienienie skóry

- świąd
- wysypki skórne
- bóle stawów
- skurcze lub wzmożone napięcie mięśni
- ból szyi
- bóle kończyn
- uczucie dyskomfortu i ból w klatce piersiowej
- uczucie zimna
- reakcje w miejscu infuzji i spowodowane infuzją (łącznie z zaczerwienieniem lub bólem w miejscu infuzji)
- uczucie zmęczenia
- pobudzenie (uczucie niepokoju)
- objawy grypopodobne
- złe samopoczucie
- obrzęki obwodowe
- obniżenie poziomu hemoglobiny
- przyspieszenie akcji serca

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK FLEBOGAMMA DIF

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Flebogamma DIF po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP (Termin ważności). Termin ważności upływa pod koniec podanego miesiąca.

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

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować leku Flebogamma DIF jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Flebogamma DIF

- Substancją czynną leku jest: Immunoglobulina ludzka normalna (IVIG). Jeden ml zawiera 100 mg białka, w tym co najmniej 97% 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 w przybliżeniu 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃, 2,5% IgG₄. Zawiera śladowe ilości IgA (mniej niż 100 mikrogramów/ml).

- Ponadto lek zawiera sorbitol i wodę do wstrzykiwań (więcej informacji na temat składników, patrz punkt 2.).

Jak wygląda lek Flebogamma DIF i co zawiera opakowanie

Flebogamma DIF to roztwór do infuzji. Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

Flebogamma DIF, dostępny jest w fiolkach po 5 g/50 ml; 10 g/100 ml; 20 g/200 ml.

Wielkość opakowania: 1 fiołka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tél/Tel: +34 93 571 01 00

Lietuva

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

България

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Тел.: +34 93 571 01 00

Luxembourg/Luxemburg

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tél/Tel: +34 93 571 01 00

Česká republika

Grifols S.R.O.
Žitná 2
CZ-120 00 Praha 2
Tel: +4202 2223 1415

Magyarország

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel.: +34 93 571 01 00

Danmark

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tlf: +34 93 571 01 00

Malta

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Deutschland

Grifols Deutschland GmbH
Lyoner Straße 15
D-60528 Frankfurt
Tel: +49 69 660 593 1000

Nederland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Eesti

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Norge

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tlf: +34 93 571 01 00

Ελλάδα

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Τηλ: +34 93 571 01 00

España

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

France

Grifols France, SARL
Arteparc, Rue de la Belle du Canet, Bât. D
Route de la Côte d'Azur
F-13590 Meyreuil
Tél: +33 442 54 44 00

Hrvatska

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Ireland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Ísland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Sími: +34 93 571 01 00

Italia

Grifols Italia S.p.A.
Via Carducci, 62 d
I-56010 Ghezzano (Pisa)
Tel: +39 050 8755 113

Κύπρος

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Τηλ: +34 93 571 01 00

Latvija

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Österreich

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Polska

Grifols Polska Sp. z o. o.
UL. Nowogrodzka 68
PL-02-014 Warsaw
Tel.: +48 22 504 06 41

Portugal

Grifols Portugal, Lda.
Rua de São Sebastião, nº 2
Zona Industrial de Cabra Figa
P-2635-448 Rio de Mouro
Tel: +351 219 255 200

România

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Slovenija

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

Slovenská republika

Grifols International, S.A.
Trnavská cesta 50
821 02, Bratislava
Tel: +421 2 44 63 82 01

Suomi/Finland

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Puh/Tel: +34 93 571 01 00

Sverige

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
E-08150, Barcelona
Tel: +34 93 571 01 00

United Kingdom

Grifols UK Ltd.
Byron House
Cambridge Business Park
Cambridge, CB4 0WZ
Tel: +44 01 223 395 700

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia (więcej informacji, patrz punkt 3.):

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka i schemat podawania zależy 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.

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

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 hemapoetycznego	0,2 - 0,4 g/kg masy ciała	co 3 - 4 tygodnie w celu uzyskania poziomu progowego IgG powyżej 5 g/l
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.

Flebogamma DIF należy podawać 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

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci, podobnie jak u dorosłych, we wszystkich wskazaniach polega na przeliczeniu na masę ciała i zależy od skuteczności klinicznej.

Niezgodności

Flebogamma DIF nie należy mieszać z innymi lekami i roztworami do infuzji dożylniej. Lek należy podawać w osobnej infuzji.

Ostrzeżenia specjalne

Sorbitol

W każdym mililitrze tego preparatu znajduje się 50 mg sorbitolu. Z tego powodu preparatu nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją 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.

Dzieci i młodzież

U niemowląt i małych dzieci, u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego leku.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej (nie wyższej niż 30°C).

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować leku Flebogamma DIF jeśli roztwór jest mętny lub z osadem na dnie!

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.