

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):

IgG ₁	66,6%
IgG ₂	28,5%
IgG ₃	2,7%
IgG ₄	2,2%

Minimalny poziom IgG przeciw odrze wynosi 4,5 IU/ml.

Maksymalna zawartość IgA to 50 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg D-sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- pierwotnych niedoborach odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID), w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał
- wtórnych niedoborach odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest

nieskuteczne oraz obserwuje się **potwierdzone niepowodzenie wytworzenia swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)*** albo miano IgG w surowicy wynosi $< 4 \text{ g/l}$

* PSAF = niepowodzenie uzyskania co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał IgG po podaniu szczepionek przeciwko pneumokokom zawierających antygeny polisacharydowe i polipeptydowe.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę u podatnych osób dorosłych, dzieci i młodzieży (2 – 18 lat), u których czynna immunizacja jest przeciwwskazana lub niezalecana.

Należy również wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące dożylnego podawania ludzkich immunoglobulin w profilaktyce przed- i poekspozycyjnej oraz czynnej immunizacji przeciw odrze.

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

- immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek
- zespole Guillaina-Barrégo
- choroba Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2)
- przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)
- wieloogniskowej neuropatii ruchowej (ang. multifocal motor neuropathy, MMN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia IVIG powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń układu odpornościowego.

Dawkowanie

Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań.

Może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych efektów klinicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki obliczonej na podstawie masy ciała u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Następujące schematy dawkowania podano jako wskazówkę.

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 6 g/l lub mieszczący się w zakresie wartości prawidłowych odpowiednich dla danej grupy wiekowej. Uzyskanie stanu równowagi farmakokinetycznej może wymagać od 3 do 6 miesięcy leczenia (poziom IgG w stanie stacjonarnym). Zalecana do podania jednorazowa dawka początkowa powinna wynosić od $0,4\text{--}0,8 \text{ g/kg}$ masy ciała, a podawane dawki podtrzymujące nie powinny być mniejsze niż $0,2 \text{ g/kg}$ w odstępach od 3 do 4 tygodni.

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

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

Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów odporności (według definicji w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2–0,4 g/kg masy ciała podawana co 3 do 4 tygodni.

Niezbędne jest oznaczanie poziomów progowych IgG celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania zakażeń. W razie konieczności dawkę należy dostosować, aby uzyskać optymalną ochronę przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem może być konieczne zwiększenie dawki. Zmniejszenie dawki można rozważyć, gdy pacjent pozostaje wolny od zakażeń.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę

Profilaktyka poekspozycyjna

W przypadku ekspozycji podatnego pacjenta na odrę, dawka 0,4 g/kg mc., podana możliwie jak najszybciej i w ciągu 6 dni od ekspozycji, powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciw odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie. Poziom przeciwciał w surowicy należy sprawdzić po 2 tygodniach i udokumentować. Aby utrzymać poziom w surowicy > 240 mIU/ml, konieczne może być podanie kolejnej dawki 0,4 g/kg mc., którą można ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach.

W przypadku ekspozycji na odrę pacjenta z PID/SID, który regularnie otrzymuje infuzje IVIg, należy rozważyć podanie dodatkowej dawki IVIG możliwie jak najszybciej i w ciągu 6 dni od ekspozycji. Dawka 0,4 g/kg powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciw odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W przypadku ryzyka ekspozycji na odrę w przyszłości u pacjenta z PID/SID, który otrzymuje dawkę podtrzymującą IVIG mniejszą niż 0,53 g/kg co 3 do 4 tygodni, dawkę tę należy zwiększyć raz do 0,53 g/kg. Powinno to zapewnić poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy wynoszący > 240 mIU/ml przez co najmniej 22 dni po infuzji.

Leczenie immunomodulujące:

Immunologiczna plamica małopłytkowa

Stosuje się alternatywnie dwa schematy leczenia:

- w 1. 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 2 do 5 dni. W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni (możliwe powtórzenie dawki w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 2,0 g/kg masy ciała w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała podzielone między 2–5 kolejnych dni.

Dawki podtrzymujące: 1 g/kg masy ciała przez 1–2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. W przypadku braku widocznego efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie jest skuteczne, o prowadzeniu lub nieprowadzeniu długotrwałego leczenia powinien zdecydować lekarz na podstawie występowania i utrzymywania się odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dostosowanie wielkości dawek i odstępów między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała podzielone między 2–5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg masy ciała co 4–8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. W przypadku braku widocznego efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie jest skuteczne, o prowadzeniu lub nieprowadzeniu długotrwałego leczenia powinien zdecydować lekarz na podstawie występowania i utrzymywania się odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dostosowanie wielkości dawek i odstępów między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Leczenie substytucyjne:		
Pierwotne niedobory odporności	Dawka początkowa: 0,4–0,8 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 0,2–0,8 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (według definicji w punkcie 4.1)	0,2–0,4 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę:		
Profilaktyka poekspozycyjna u podatnych pacjentów	0,4 g/kg	Możliwie jak najszybciej, w ciągu 6 dni, ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby utrzymać poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy > 240 mIU/ml
Profilaktyka poekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Dodatkowa dawka podana w ciągu 6 dni od ekspozycji jako uzupełnienie dawki podtrzymującej
Profilaktyka przedekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	W przypadku gdy pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg mc. co 3–4 tygodnie, dawkę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg mc.

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
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 Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg masy ciała	jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych przez 1–2 dni
Wielooogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała lub 2 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 kolejnych dni co 2–4 tygodnie co 4–8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2–5 dni

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Flebogamma DIF 50 mg/ml jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku 0 do 2 lat (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (2–18 lat), nie różni się od dawkowania u dorosłych, we wszystkich wskazaniach polega na przeliczaniu na masę ciała i należy je dostosowywać do odpowiedzi klinicznej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy dostosowywać dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy dostosowywać dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Flebogamma DIF 50 mg/ml należy podawać w infuzji dożylnej dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01–0,02 ml/kg masy ciała na minutę. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. Jeśli

infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 0,1 ml/kg/min.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzkie immunoglobuliny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Wrodzona nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z wybiórczym niedoborem IgA, u których powstały przeciwciała przeciw IgA, gdyż podanie produktu zawierającego IgA może prowadzić do anafilaksji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sorbitol

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

Środki ostrożności podczas stosowania

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 działań 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 w kontrolowanych warunkach opieki zdrowotnej podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kierunku wykrycia objawów potencjalnych działań niepożądanych i natychmiastowego wdrożenia leczenia w przypadku wystąpienia problemów. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

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 (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania infuzji lub przerwać infuzję.

Sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych.

Reakcje związane z infuzją

Niektóre działania niepożądane w postaci bólów głowy, zaczerwienienia skóry, dreszczy, bólów mięśniowych, świsztów, tachykardii, bólu w dolnej części pleców, nudności, niedociśnienia itp. 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.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- u pacjentów, którym ludzką immunoglobulinę normalną podaje się po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, kiedy zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę normalną na inny, oraz u pacjentów, u których podaje się kolejną infuzję po dłuższej przerwie;
- u pacjentów z czynnym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Anafilaksja może wystąpić u pacjentów:

- z niewykrywalnymi immunoglobulinami IgA, u których występują przeciwciała przeciw IgA;
- którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną normalną.

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

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.

Przed infuzją IVIg należy ocenić parametry nerkowe, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono możliwe podwyższone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Pomiary te należy następie powtarzać w odpowiednich odstępach czasu. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, IVIg należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie podawania 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.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS)

Podczas leczenia IVIg obserwowano występowanie AMS. Zespół objawów występuje zwykle po kilku godzinach do 2 dni od podania IVIg. W tych przypadkach badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) często wykazują podwyższoną pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³ z przewagą granulocytów oraz wzrost poziomu białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować z większą częstością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2 g/kg masy ciała).

U pacjentów z tym objawami przedmiotowymi i podmiotowymi należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

W ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia IVIg następowała remisja AMS i ustąpienie objawów bez żadnych następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty zawierające IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny indukując reakcje przeciwciał z erytrocytami i w konsekwencji powodując dodatnią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach hemolizę. Podczas leczenia IVIg, wskutek zwiększonej sekwestracji erytrocytów może wystąpić anemia hemolityczna. Dlatego, pacjenci otrzymujący IVIg powinni być również poddani obserwacji w kierunku pojawienia się objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Po leczeniu z zastosowaniem IVIg zgłaszano przejściowe zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i (lub) epizody neutropenii, niekiedy ciężkie. Zwykle występują one w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu IVIg i samoistnie ustępują w okresie 7–14 dni.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. transfusion-related acute lung injury, TRALI)

U pacjentów otrzymujących IVIg zgłaszano przypadki ostrego niekardiogennego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc [TRALI]). Charakterystycznymi objawami TRALI są: ciężka hipoksja, duszność, przyspieszony oddech, sinica, gorączka i niedociśnienie. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie infuzji lub w ciągu 6 godzin po jej wykonaniu, często przed upływem 1–2 godzin. Dlatego pacjentów otrzymujących IVIg należy monitorować w kierunku działań niepożądanych ze strony płuc, a w przypadku ich wystąpienia infuzję IVIg należy natychmiast przerwać. TRALI to stan potencjalnie zagrażający życiu, wymagający natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

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

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

Czynniki zakaźne

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

Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) oraz wirusów bezosłonkowych takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (ang. hepatitis A virus, HAV) i parwowirus B19.

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

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 7,35 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 0,37% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może osłabić w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy takie jak wirus odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej. Po podaniu produktu leczniczego 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.

Diuretyki pętlowe

Należy unikać równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

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 tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i z tego względu produkt można stosować w okresie ciąży wyłącznie z zachowaniem ostrożności. Wykazano, że produkty zawierające IVIg mogą przechodzić przez łożysko, co występuje w największym nasileniu w trzecim trymestrze ciąży.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu immunoglobulin nie wskazuje na to, że należy spodziewać się negatywnego wpływu produktu leczniczego na przebieg ciąży, rozwój płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i z tego względu produkt można stosować w okresie karmienia piersią wyłącznie z zachowaniem ostrożności. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać ujemnego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, związane z podawaniem produktu Flebogamma DIF mogą mieć wpływ na zdolność 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

Do działań niepożądanych wywoływanych przez ludzkie immunoglobuliny normalne należą (w malejącej częstości; patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból i zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, spadek ciśnienia, tętniczego umiarkowany ból pleców;
- odwracalne reakcje hemolityczne, w szczególności u pacjentów z grupami krwi A, B i AB oraz (rzadko) anemia hemolityczna wymagająca przetoczenia krwi;
- (rzadko) nagły spadek ciśnienia tętniczego, a w odosobnionych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek;
- (rzadko) przejściowe reakcje skórne (w tym tocząc rumieniowaty skórny — częstość nieznana);
- (bardzo rzadko) stany zakrzepowo-zatorowe, takie jak: zawał serca, udar, zator płucny, głęboka zakrzepica żylna;
- przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
- przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) występowanie ostrej niewydolności nerek;
- przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Informacje na temat zabezpieczenia 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Źródło danych na temat bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach klinicznych i badaniach bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na łącznej grupie 128 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Flebogamma DIF 50 mg/ml (w sumie 1318 infuzji)

System klasyfikacji narządowej (SOC) wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na infuzję
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nietypowe zachowanie	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena	Niezbyt często	Rzadko
	Bóle głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często	Często
	Zaburzenie układu sercowo-naczyniowego	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często	Niezbyt często
	Nadciśnienie rozkurczowe	Często	Niezbyt często
	Nadciśnienie skurczowe	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niedociśnienie	Często	Często
	Niedociśnienie rozkurczowe	Często	Często
	Niestabilne ciśnienie tętnicze	Niezbyt często	Rzadko
	Zaczerwienienie skóry	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie oskrzeli	Często	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często	Rzadko
	Astma	Niezbyt często	Rzadko
	Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Rzadko
	Mokry kaszel	Niezbyt często	Niezbyt często
	Kaszel	Niezbyt często	Rzadko
	Świsty	Często	Niezbyt często
	Ból krtani	Niezbyt często	Rzadko
	Uczucie dyskomfortu w jamie nosowej	Niezbyt często	Rzadko

System klasyfikacji narządowej (SOC) wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na infuzję
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często	Niezbyt często
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Bóle w górnej części brzucha	Często	Niezbyt często
	Bóle brzucha	Często	Niezbyt często
	Nudności	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ze świądem	Niezbyt często	Niezbyt często
	Kontaktowe zapalenie skóry	Niezbyt często	Rzadko
	Pokrzywka	Często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Rzadko
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często	Niezbyt często
	Bóle mięśniowe	Często	Niezbyt często
	Ból pleców	Często	Niezbyt często
	Bóle szyi	Niezbyt często	Rzadko
	Bóle kończyn	Niezbyt często	Rzadko
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Rzadko
	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często	Rzadko
	Dreszcze	Często	Niezbyt często
	Silne dreszcze połączone z uczuciem zimna	Często	Niezbyt często
	Ból	Często	Niezbyt często
	Astenia	Niezbyt często	Rzadko
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często	Niezbyt często
	Rumień w miejscu infuzji	Niezbyt często	Rzadko
	Wynaczynienie w miejscu infuzji	Niezbyt często	Rzadko
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie w miejscu infuzji	Niezbyt często	Rzadko
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
	Ból w miejscu infuzji	Niezbyt często	Rzadko
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne	Podwyższone ciśnienie tętnicze	Niezbyt często	Rzadko
	Podwyższone ciśnienie skurczowe	Często	Niezbyt często
	Obniżone ciśnienie skurczowe	Niezbyt często	Niezbyt często
	Podwyższona temperatura ciała	Często	Niezbyt często
	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Rzadko
	Dodatni test Coombsa	Często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi po zatwierdzeniu do stosowania produktu w obydwu mocach, były: ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, podwyższenie oraz

obniżenie ciśnienia krwi, złe samopoczucie, duszność, nudności, wymioty, gorączka, ból pleców, ból głowy oraz dreszcze.

Dzieci i młodzież

Analizie poddano wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane podczas badań klinicznych u 29 dzieci (w wieku ≤ 17 lat) z pierwotnym niedoborem odporności. Zaobserwowano, że częstość występowania bólu głowy, gorączki, częstoskurczu oraz niedociśnienia była wyższa u dzieci, niż u dorosłych. Ocena parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych nie wykazała istnienia żadnego schematu występowania istotnych klinicznie zmian.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia płynami i wzrostu lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, w tym niemowląt, pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniem czynności serca lub nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, lecz wiadomo, że obejmuje on modulację immunologiczną. W badaniach klinicznych u pacjentów z ITP uzyskano średni znamieny wzrost, ale nadal niższy od normy poziom ilości płytek ($64\ 000/\mu\text{l}$).

Przeprowadzono trzy badania kliniczne produktu Flebogamma DIF. Dwa w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotnymi niedoborami immunologicznymi (jedno zarówno u dorosłych, jak i u dzieci powyżej 10 roku życia oraz drugie u dzieci w wieku od 2 do 16 lat) oraz drugie w leczeniu immunomodulacyjnym u pacjentów z idiopatyczną płamicą małopłytkową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym biodostępność immunoglobuliny ludzkiej normalnej w krążeniu jest natychmiastowa i całkowita.

Dystrybucja

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.

Eliminacja

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.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę (patrz odniesienia)

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących *profilaktyki przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę* u podatnych pacjentów.

Flebogamma DIF 50 mg/ml spełnia minimalny próg specyfikacji siły działania przeciwciał przeciw odrze wynoszący $0,36 \times$ standard określony przez centrum oceny i badań biologicznych FDA (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER). Dawkowanie opiera się na obliczeniach farmakokinetycznych uwzględniających masę ciała, objętość krwi i okres półtrwania immunoglobulin. Obliczenia te przewidują:

- Miano w surowicy w dniu 13,5 = 270 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg). Zapewnia to margines bezpieczeństwa ponad dwukrotnie większy niż ochronne miano WHO wynoszące 120 mIU/ml
- Miano w surowicy po 22 dniach ($T_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg)
- Miano w surowicy po 22 dniach ($T_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dawka: 0,53 g/kg – profilaktyka przedekspozycyjna)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie należy go także mieszać z żadnymi innymi produktami zawierającymi IVIg.

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 chlorobutylowej).

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 (nie wyższej niż 30 °C).

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/001-005

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne 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%

Minimalny poziom IgG przeciw odrze wynosi 9 IU/ml.

Maksymalna zawartość IgA to 100 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg D-sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- pierwotnych niedoborach odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID), w których występują zaburzenia wytwarzania przeciwciał
- wtórnych niedoborach odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest nieskuteczne oraz obserwuje się **potwierdzone niepowodzenie wytworzenia swoistych**

przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)* albo miano IgG w surowicy wynosi < 4 g/l

* PSAF = niepowodzenie uzyskania co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał IgG po podaniu szczepionek przeciwko pneumokokom zawierających antygeny polisacharydowe i polipeptydowe.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę u podatnych osób dorosłych, dzieci i młodzieży (2–18 lat), u których czynna immunizacja jest przeciwwskazana lub niezalecana.

Należy również wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące dożylnego podawania ludzkich immunoglobulin w profilaktyce przed- i poekspozycyjnej oraz czynnej immunizacji przeciw odrze.

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

- immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) u pacjentów o dużym ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem operacyjnym, kiedy niezbędna jest korekcja liczby płytek
- zespole Guillaina-Barrégo
- choroba Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2)
- przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)
- wieloogniskowej neuropatii ruchowej (ang. multifocal motor neuropathy, MMN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia IVIG powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń układu odpornościowego.

Dawkowanie

Dawki i schemat dawkowania zależą od wskazań.

Może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych efektów klinicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki obliczonej na podstawie masy ciała u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Następujące schematy dawkowania podano jako wskazówkę.

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 6 g/l lub mieszczący się w zakresie wartości prawidłowych odpowiednich dla danej grupy wiekowej. Uzyskanie stanu równowagi farmakokinetycznej może wymagać od 3 do 6 miesięcy leczenia (poziom IgG w stanie stacjonarnym). 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 3 do 4 tygodni.

Dawka niezbędna do uzyskania poziomu progowego IgG 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 IgG celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania zakażeń bakteryjnych. W celu redukcji częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki i podwyższenie poziomu progowego.

Leczenie substytucyjne wtórnych niedoborów odporności (według definicji w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2–0,4 g/kg masy ciała podawana co 3 do 4 tygodni.

Niezbędne jest oznaczanie poziomów progowych IgG celem dostosowania dawek w zależności od częstości występowania zakażeń. W razie konieczności dawkę należy dostosować, aby uzyskać optymalną ochronę przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem może być konieczne zwiększenie dawki. Zmniejszenie dawki można rozważyć, gdy pacjent pozostaje wolny od zakażeń.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę

Profilaktyka poekspozycyjna

W przypadku ekspozycji podatnego pacjenta na odrę, dawka 0,4 g/kg mc., podana możliwie jak najszybciej i w ciągu 6 dni od ekspozycji, powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciw odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie. Poziom przeciwciał w surowicy należy sprawdzić po 2 tygodniach i udokumentować. Aby utrzymać poziom w surowicy > 240 mIU/ml, konieczne może być podanie kolejnej dawki 0,4 g/kg mc., którą można ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach.

W przypadku ekspozycji na odrę pacjenta z PID/SID, który regularnie otrzymuje infuzje IVIg, należy rozważyć podanie dodatkowej dawki IVIg możliwie jak najszybciej i w ciągu 6 dni od ekspozycji. Dawka 0,4 g/kg powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciw odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W przypadku ryzyka ekspozycji na odrę w przyszłości u pacjenta z PID/SID, który otrzymuje dawkę podtrzymującą IVIg mniejszą niż 0,53 g/kg co 3 do 4 tygodni, dawkę tę należy zwiększyć raz do 0,53 g/kg. Powinno to zapewnić poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy wynoszący > 240 mIU/ml przez co najmniej 22 dni po infuzji.

Leczenie immunomodulujące:

Immunologiczna plamica małopłytkowa

Stosuje się alternatywnie dwa schematy leczenia:

- w 1. 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 2 do 5 dni.

W przypadku nawrotu leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni (możliwe powtórzenie dawki w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 2,0 g/kg masy ciała w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała podzielone między 2–5 kolejnych dni.

Dawki podtrzymujące: 1 g/kg masy ciała przez 1–2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. W przypadku braku widocznego efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie jest skuteczne, o prowadzeniu lub nieprowadzeniu długotrwałego leczenia powinien zdecydować lekarz na podstawie występowania i utrzymywania się odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dostosowanie wielkości dawek i odstępów między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała podzielone między 2–5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg masy ciała co 4–8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. W przypadku braku widocznego efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie jest skuteczne, o prowadzeniu lub nieprowadzeniu długotrwałego leczenia powinien zdecydować lekarz na podstawie występowania i utrzymywania się odpowiedzi pacjenta na leczenie. Może być konieczne dostosowanie wielkości dawek i odstępów między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Leczenie substytucyjne:		
Pierwotne niedobory odporności	Dawka początkowa: 0,4–0,8 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 0,2–0,8 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (według definicji w punkcie 4.1)	0,2–0,4 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę:		
Profilaktyka poekspozycyjna u podatnych pacjentów	0,4 g/kg	Możliwie jak najszybciej, w ciągu 6 dni, ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby utrzymać poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy > 240 mIU/ml
Profilaktyka poekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Dodatkowa dawka podana w ciągu 6 dni od ekspozycji jako uzupełnienie dawki podtrzymującej
Profilaktyka przedekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	W przypadku gdy pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg mc. co 3–4 tygodnie, dawkę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg mc.
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

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg masy ciała	jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych przez 1–2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała lub 2 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 kolejnych dni co 2–4 tygodnie co 4–8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2–5 dni

Dzieci i młodzież

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy dostosowywać dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy dostosowywać dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

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. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. 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 działania 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 (ludzkie immunoglobuliny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Wrodzona nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z wybiórczym niedoborem IgA, u których powstały przeciwciała przeciw IgA, gdyż podanie produktu zawierającego IgA może prowadzić do anafilaksji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sorbitol

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

Środki ostrożności podczas stosowania

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 działań 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 w kontrolowanych warunkach opieki zdrowotnej podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kierunku wykrycia objawów potencjalnych działań niepożądanych i natychmiastowego wdrożenia leczenia w przypadku wystąpienia problemów. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

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 (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania infuzji lub przerwać infuzję.

Sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych.

Reakcje związane z infuzją

Niektóre działania niepożądane (np. bóle głowy, zaczerwienienie skóry, bóle mięśniowe, dreszcze, świsły, tachykardia, ból w dolnej części pleców, nudności i niedociśnienie) 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.

Działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- u pacjentów, którym ludzką immunoglobulinę normalną podaje się po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, kiedy zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę normalną na inny, oraz u pacjentów, u których podaje się kolejną infuzję po dłuższej przerwie;
- u pacjentów z czynnym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Anafilaksja może wystąpić u pacjentów:

- z niewykrywalnymi immunoglobulinami IgA, u których występują przeciwciała przeciw IgA;
- którzy wcześniej tolerowali leczenie ludzką immunoglobuliną normalną.

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

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.

Przed infuzją IVIg należy ocenić parametry nerkowe, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono możliwe podwyższone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Pomiaru te należy następie powtarzać w odpowiednich odstępach czasu. W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, IVIg należy podawać z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie podawania 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.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS)

Podczas leczenia IVIg obserwowano występowanie AMS. Zespół objawów występuje zwykle po kilku godzinach do 2 dni od podania IVIg. W tych przypadkach badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) często wykazują podwyższoną pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³ z przewagą granulocytów oraz wzrost poziomu białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować z większą częstością podczas leczenia dużymi dawkami IVIg (2g/kg masy ciała).

U pacjentów z tym objawami przedmiotowymi i podmiotowymi należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

W ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia IVIg następowała remisja AMS i ustąpienie objawów bez żadnych następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty zawierające IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny indukując reakcje przeciwciał z erytrocytami i w konsekwencji powodując dodatnią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach hemolizę. Podczas leczenia IVIg, wskutek zwiększonej sekwestracji erytrocytów może wystąpić anemia hemolityczna. Dlatego, pacjenci otrzymujący IVIg powinni być również poddani obserwacji w kierunku pojawienia się objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Po leczeniu z zastosowaniem IVIg zgłaszano przejściowe zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i (lub) epizody neutropenii, niekiedy ciężkie. Zwykle występują one w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu IVIg i samoistnie ustępują w okresie 7–14 dni.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. Transfusion Related Acute lung Injury, TRALI)

U pacjentów otrzymujących IVIg zgłaszano przypadki ostrego niekardiogennego obrzęku płuc [ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)]. Charakterystycznymi objawami TRALI są: ciężka hipoksja, duszność, przyspieszony oddech, sinica, gorączka i niedociśnienie. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie infuzji lub w ciągu 6 godzin po jej wykonaniu, często przed upływem 1–2 godzin. Dlatego pacjentów otrzymujących IVIg należy monitorować w kierunku działań niepożądanych ze strony płuc, a w przypadku ich wystąpienia infuzję IVIg należy natychmiast przerwać. TRALI to stan potencjalnie zagrażający życiu, wymagający natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

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 ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) oraz wirusów bezosłonkowych takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (ang. hepatitis A virus, HAV) i parwowirus B19.

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

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 7,35 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 0,37% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu

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

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może osłabić w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy takie jak wirus odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej. Po podaniu produktu leczniczego 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.

Diuretyki pętlowe

Należy unikać równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

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 tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i z tego względu produkt można stosować w okresie ciąży wyłącznie z zachowaniem ostrożności. Wykazano, że produkty zawierające IVIg mogą przechodzić przez łożysko, co występuje w największym nasileniu w trzecim trymestrze ciąży.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu immunoglobulin nie wskazuje na to, że należy spodziewać się negatywnego wpływu produktu leczniczego na przebieg ciąży, rozwój płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i z tego względu produkt można stosować w okresie karmienia piersią wyłącznie z zachowaniem ostrożności. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać ujemnego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do działań niepożądanych wywoływanych przez ludzkie immunoglobuliny normalne należą (w malejącej częstości; patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból i zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, spadek ciśnienia, tętniczego umiarkowany ból pleców;
- odwracalne reakcje hemolityczne, w szczególności u pacjentów z grupami krwi A, B i AB oraz (rzadko) anemia hemolityczna wymagająca przetoczenia krwi;
- (rzadko) nagły spadek ciśnienia tętniczego, a w odosobnionych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek;
- (rzadko) przejściowe reakcje skórne (w tym toczень rumieniowaty skóry — częstość nieznana);
- (bardzo rzadko) stany zakrzepowo-zatorowe, takie jak: zawał serca, udar, zator płucny, głęboka zakrzepica żylna;
- przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
- przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) występowanie ostrej niewydolności nerek;
- przypadki ostrego poprzeczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Informacje na temat zabezpieczenia 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 ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Źródło danych na temat bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach klinicznych i badaniach bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na łącznej grupie 160 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Flebogamma DIF 100 mg/ml (w sumie 915 infuzji)

System klasyfikacji narządowej (SOC) wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na infuzję
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zakażenie dróg moczowych	Niezbyt często	Niezbyt często
	Grypa	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bicytopenia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Leukopenia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niepokój	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Radikulopatia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często
	Drżenia mięśni	Często	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zwyrodnienie plamki żółtej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	Niezbyt często	Niezbyt często
	Fotofobia	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Układowe zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Ból ucha	Niezbyt często	Niezbyt często

System klasyfikacji narządowej (SOC) wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na infuzję
Zaburzenia serca	Sinica	Niezbyt często	Niezbyt często
	Tachykardia	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk limfatyczny	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadciśnienie	Często	Niezbyt często
	Nadciśnienie rozkurczowe	Często	Niezbyt często
	Nadciśnienie skurczowe	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niedociśnienie	Często	Często
	Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaczerwienienie skóry	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Niezbyt często
	Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bóle zatok	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych	Niezbyt często	Niezbyt często
	Krwawienie z nosa, niedrożność nosa	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świsty	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często	Niezbyt często
	Krwawe wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wymioty	Często	Często
	Bóle w górnej części brzucha	Często	Niezbyt często
	Bóle brzucha	Często	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wzmoczone napięcie powłok brzusznych	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Wzdęcia	Często	Niezbyt często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wylewy podskórne	Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Często	Niezbyt często
	Wysypka	Często	Niezbyt często
	Rumień	Niezbyt często	Niezbyt często
	Rumień dłoni	Niezbyt często	Niezbyt często
	Trądzik	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często
	Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bóle mięśniowe	Często	Często
	Ból pleców	Często	Często
	Bóle szyi	Często	Niezbyt często
	Bóle kończyn	Często	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w mięśniach i kościach	Niezbyt często	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w kończynach	Często	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w kończynach, kurcze mięśni	Często	Niezbyt często
	wzmoczone napięcie mięśni	Często	Niezbyt często

System klasyfikacji narządowej (SOC) wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na infuzję
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne	Niezbyt często	Niezbyt często
	Gorączka	Bardzo często	Często
	Ból w klatce piersiowej	Często	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	Często	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	Często	Niezbyt często
	Dreszcze	Często	
	Silne dreszcze połączone z uczuciem zimna	Bardzo często	Często
	Złe samopoczucie	Często	Niezbyt często
	Uczucie zimna	Często	Niezbyt często
	Zmęczenie	Często	Niezbyt często
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból	Często	Niezbyt często
	Niepokój psychoruchowy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	Rumień w miejscu infuzji	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból w miejscu infuzji	Niezbyt często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obniżenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Niezbyt często
	Podwyższona temperatura ciała	Często	Często
	Przyspieszenie akcji serca	Często	Niezbyt często
	Podwyższone ciśnienie tętnicze	Często	Niezbyt często
	Podwyższone ciśnienie skurczowe	Często	Niezbyt często
	Zwolnienie akcji serca	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obniżone ciśnienie rozkurczowe	Często	Niezbyt często
	Obniżone ciśnienie skurczowe	Niezbyt często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Podwyższenie liczby retikulocytów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Stłuczenie	Często	Niezbyt często
	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dzieci i młodzież

Analizie poddano wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane podczas badań klinicznych u 4 dzieci (w wieku ≤ 17 lat) z pierwotnym niedoborem odporności oraz w 13 przypadkach samoistnej plamicy małopłytkowej u dzieci (w wieku od 3 do 16 lat). Zaobserwowano, że częstość występowania bólu głowy, dreszczy, gorączki, nudności, wymiotów, niedociśnienia, przyspieszenia akcji serca oraz bólu pleców była wyższa u dzieci, niż u dorosłych. U jednego dziecka zgłoszono sinicę, nie zgłaszano natomiast przypadków sinicy u dorosłych. Ocena parametrów życiowych u dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych nie wykazała istnienia żadnego schematu występowania istotnych klinicznie zmian.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia płynami i wzrostu lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, w tym niemowląt, pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniem czynności serca lub nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym biodostępność immunoglobuliny ludzkiej normalnej w krążeniu jest natychmiastowa i całkowita.

Dystrybucja

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.

Eliminacja

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.

Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę (patrz odniesienia)

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących *profilaktyki przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę* u podatnych pacjentów.

Flebogamma DIF 100 mg/ml spełnia minimalny próg specyfikacji siły działania przeciwciał przeciw odrze wynoszący $0,36 \times$ standard określony przez centrum oceny i badań biologicznych FDA (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER). Dawkowanie opiera się na obliczeniach farmakokinetycznych uwzględniających masę ciała, objętość krwi i okres półtrwania immunoglobulin. Obliczenia te przewidują:

- Miano w surowicy w dniu 13,5 = 270 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg) Zapewnia to margines bezpieczeństwa ponad dwukrotnie większy niż ochronne miano WHO wynoszące 120 mIU/ml
- Miano w surowicy po 22 dniach ($T_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg)
- Miano w surowicy po 22 dniach ($T_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dawka: 0,53 g/kg – profilaktyka przedekspozycyjna)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie należy go także mieszać z żadnymi innymi produktami zawierającymi IVIg.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/006-008

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**FIOLKA (0,5 g)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

0,5 g / 10 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

D-sorbitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/404/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**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 (IVIg)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Maksymalna zawartość IgA to 50 mikrogramów/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ 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. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA (5 g, 10 g i 20 g)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Pociągnij w tym miejscu, aby powiesić

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (0,5 g i 2,5 g)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Flebogamma DIF 50 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)
Do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

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

0.5 g / 10 ml
2,5 g / 50 ml

6. INNE

Pociągnij w tym miejscu, aby powiesić

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 SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Maksymalna zawartość IgA to 100 mikrogramów/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ 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**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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 SUBSTANCJI CZYNNEJ**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do infuzji

5 g / 50 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Aby powiesić, pociągnij w tym miejscu
Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA 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 SUBSTANCJI CZYNNEJ

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 PODANIA

Aby powiesić, pociągnij w tym miejscu
Do podania dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Hiszpania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Flebogamma DIF i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF zawiera immunoglobuliny ludzkie normalne, czyli wysoko oczyszczone białko pozyskane z ludzkiego osocza (składnik krwi pobranej od dawców). Lek ten należy do grupy leków, które 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 (2–18 lat), u których przeciwciała nie występują w dostatecznej ilości (Flebogamma DIF jest stosowana jako terapia substytucyjna). W ramach tego wskazania występują dwie grupy pacjentów, u których stosuje się lek:

- Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (ang. primary immunodeficiency syndrome, PID), czyli wrodzonym brakiem przeciwciał (grupa 1).
- Pacjenci z wtórnymi niedoborami odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID), u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest nieskuteczne oraz obserwuje się **potwierdzone niepowodzenie wytworzenia swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)*** albo miano IgG w surowicy wynosi < 4 g/l (grupa 2).

* PSAF = niepowodzenie uzyskania co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał IgG po podaniu szczepionek przeciwko pneumokokom zawierających antygeny polisacharydowe i polipeptydowe.

Leczenie podatnych dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 18 lat), u których jest niewskazane lub niezalecane czynne szczepienie przeciwko odrze.

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (2–18 lat) z pewnymi chorobami autoimmunologicznymi (immunomodulacja). W ramach tego wskazania występuje pięć grup 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 Guillaina-Barrégo, w którym dochodzi do zaburzeń układu nerwowego wskutek niszczącego działania układu immunologicznego.
- Choroba Kawasaki (w tym przypadku w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym), w której u dzieci występuje powiększenie naczyń krwionośnych (tętniczych) w wielu narządach ciała.
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP), rzadka i postępująca choroba powodująca osłabienie kończyn, drętwienie, ból i zmęczenie.
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), rzadka choroba powodująca powoli postępujące asymetryczne osłabienie kończyn bez utraty funkcji czuciowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flebogamma DIF

Kiedy nie stosować leku Flebogamma DIF

- Jeśli pacjent ma uczulenie na immunoglobuliny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- 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. U niemowląt i małych dzieci (od 0 do 2 lat), u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego (patrz ostrzeżenia specjalne dotyczące substancji pomocniczych na końcu tego punktu).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Flebogamma DIF należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- wskutek zbyt szybkiej infuzji
- 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.

Pacjenci z czynnikami ryzyka

Ze względu na konieczność kontroli pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowozatorowych (powstania zakrzepów we krwi wewnątrz organizmu), 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
- wiek powyżej 65 roku życia

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z chorobą nerek, którzy przyjmują lek Flebogamma DIF po raz pierwszy, mogą wystąpić problemy z nerkami.

Lekarz rozważy występujące u pacjenta czynniki ryzyka i podejmie odpowiednie działania, takie jak zmniejszenie szybkości infuzji lub zaprzestanie leczenia.

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.

Ostrzeżenia specjalne

W celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych należy stosować określone środki ostrożności. Obejmują one:

- uważną selekcję dawców krwi i osocza w celu dopilnowania, by wykluczono osoby, w przypadku których istnieje ryzyko nosicielstwa czynników zakaźnych;
- badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku specyficznych markerów chorób zakaźnych;
- stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji.

Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanych dotychczas wirusów lub innych patogenów.

Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, 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 leku, stanowczo zaleca się, aby za każdym razem, gdy podawana jest dawka leku Flebogamma DIF, zanotować nazwę leku i numer jego serii (zamieszczony na etykiecie i pudełku po: „Nr serii”).

Dzieci i młodzież

Podczas infuzji leku Flebogamma DIF należy kontrolować parametry życiowe pacjenta (temperatura ciała, ciśnienie krwi, częstość akcji serca oraz częstość oddechów).

Lek Flebogamma DIF a inne leki

- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- Wpływ na szczepienia ochronne: lek Flebogamma DIF może osłabić skuteczność niektórych szczepionek (zawierających żywe atenuowane wirusy). W przypadku szczepień przeciwko różyczce, śwince oraz ospie wietrznej szczepienia można rozpocząć dopiero po upływie 3 miesięcy od podania tego produktu. W przypadku szczepienia przeciwko odrze ten okres wynosi 1 rok.
- Podczas leczenia z zastosowaniem leku Flebogamma DIF należy unikać jednoczesnego stosowania leków, które zwiększają wydalanie wody z organizmu (diuretyków pętlowych).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U pacjentów w podczas leczenia mogą wystąpić objawy (zawroty głowy lub nudności), które mogą mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Lek Flebogamma DIF zawiera sorbitol

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli wcześniej stwierdzono u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję fruktozy, rzadkiej choroby genetycznej, pacjentowi (lub jego dziecku) nie wolno przyjąć leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub, jeżeli dziecko pacjenta nie powinno spożywać dłużej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, takich jak: wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Lek Flebogamma DIF zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 7,35 mg sodu (główny składnik soli kuchennej /stołowej) w 100 ml. Odpowiada to 0,37% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak stosować lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF podaje się przez wstrzyknięcie do żyły (podanie dożylnie). Pacjent może sam stosować lek, jeśli zostanie odpowiednio przeszkolony przez pracownika szpitala lub fachowego pracownika służby zdrowia. Aby nie dopuścić do przedostania się zarazków, infuzja powinna być wykonana tylko w taki sposób, jak pokazano na szkoleniu. Pacjent, który samodzielnie wykonuje infuzję, nie może być sam. Infuzję należy zawsze wykonywać w obecności fachowego pracownika służby zdrowia mającego doświadczenie w przygotowywaniu i podawaniu leków, uzyskiwaniu dostępu naczyniowego i monitorowaniu działań niepożądanych.

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 powyżej 2. roku życia

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

Zastosowanie 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 serca lub nerek. W przypadku podania większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Flebogamma DIF

Należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub farmaceuty i stosować jego zalecenia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Objawy wymienione poniżej występowały w rzadkich lub pojedynczych przypadkach po podaniu leków zawierających immunoglobuliny. **Jeśli wystąpią poniższe objawy podczas lub po skończeniu infuzji, należy bezzwłocznie uzyskać pomoc medyczną:**

- Nagły spadek ciśnienia krwi, a w niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny (którego objawami są między innymi wysypka, niedociśnienie, kołatanie serca, świsty, kaszel, kichanie i trudności w oddychaniu), nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek leku.
- Przejściowe niezakaźne zapalenie opon mózgowych (którego objawami są bóle głowy, uczucie lęku lub nietolerancja światła, sztywność karku).
- Przemijające zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (odwracalna anemia hemolityczna/hemoliza).
- Przejściowe reakcje skórne (objawy niepożądane występujące na skórze).
- Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy (test badający funkcję nerek) i (lub) ostra niewydolność nerek (której objawami są bóle w okolicy lędźwiowej, osłabienie, zmniejszenie ilości oddawanego moczu).
- Stany zakrzepowe prowadzące do zawału serca (uczucie ucisku w klatce piersiowej dające wrażenie nadmiernie szybkiej akcji serca), udaru (osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg zaburzenia mowy lub jej rozumienia), zatoru płucnego (uczucie braku tchu, bóle klatki piersiowej i osłabienie), głębokiej zakrzepicy żyłnej (bóle i obrzęk kończyn).
- Przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI) wywołujące hipoksję (brak tlenu), duszność (trudności w oddychaniu), przyspieszony oddech, sinicę (brak tlenu we krwi), gorączkę i niedociśnienie.

Inne działania niepożądane:

Często (może wystąpić w przypadku 1 na 10 infuzji):

- bóle głowy
- gorączka (podwyższona temperatura ciała)
- tachykardia (przyspieszenie akcji serca)
- niedociśnienie

Niezbyt często (może wystąpić w przypadku 1 na 100 infuzji):

- zapalenie oskrzeli
- zapalenie nosa i gardła
- zawroty głowy (choroba lokomocyjna)
- nadciśnienie
- zwiększone ciśnienie krwi
- świsty
- mokry kaszel
- bóle brzucha (także bóle z wzmożonym napięciem górnej części brzucha)
- biegunka
- wymioty
- nudności
- pokrzywka
- świąd (swędzenie)
- wysypka skórna
- ból pleców
- mialgia (ból mięśni)
- bóle stawów
- silne dreszcze połączone z uczuciem zimna
- ból
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia
- dodatni test Coombsa
- obniżone ciśnienie krwi

Rzadko (może wystąpić w przypadku 1 na 1000 infuzji):

- nadwrażliwość
- nietypowe zachowanie
- migrena
- niestabilne ciśnienie krwi
- zaczerwienienie twarzy
- kaszel
- astma
- duszność (trudności w oddychaniu)
- krwawienie z nosa
- uczucie dyskomfortu w jamie nosowej
- ból krtani
- kontaktowe zapalenie skóry
- nadmierna potliwość
- wysypka
- kurcze mięśni
- ból szyi
- bóle kończyn
- zatrzymanie moczu
- astenia (osłabienie)
- ból w klatce piersiowej
- reakcje w miejscu infuzji (rumień, wynaczynienie, zapalenie, ból)

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból, świąd i obrzęk)
- obrzęki obwodowe
- podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (transaminazy wątrobowej)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Zaobserwowano, że ból głowy, gorączka, przyspieszenie akcji serca oraz obniżone ciśnienie krwi, występowały częściej u dzieci, niż u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Flebogamma DIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP (Termin ważności).

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

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i 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).

- Pozostałe składniki to: sorbitol i woda 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 fiołka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (więcej informacji, patrz punkt 3.):

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka i schemat podawania zależą od wskazań.

Może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych efektów klinicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki obliczonej na podstawie masy ciała u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Następujące schematy dawkowania podano jako wskazówkę.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
<u>Leczenie substytucyjne:</u>		
Pierwotne niedobory odporności	Dawka początkowa: 0,4–0,8 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 0,2–0,8 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności	0,2–0,4 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
<u>Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę:</u>		
Profilaktyka poekspozycyjna u podatnych pacjentów	0,4 g/kg	Możliwie jak najszybciej, w ciągu 6 dni, ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby utrzymać poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy > 240 mIU/ml
Profilaktyka poekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Dodatkowa dawka podana w ciągu 6 dni od ekspozycji jako uzupełnienie dawki podtrzymującej
Profilaktyka przedekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	W przypadku gdy pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg mc. co 3–4 tygodnie, dawkę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg mc.
<u>Leczenie immunomodulujące:</u>		
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 Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg masy ciała	jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych przez 1–2 dni

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 kolejnych dni
	Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała	co 2–4 tygodnie
	lub 2 g/kg masy ciała	co 4–8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2–5 dni

Flebogamma DIF należy podawać dożylnie przez pierwsze 30 minut z szybkością 0,01–0,02 ml/kg masy ciała na minutę. Jeśli infuzja tej dawki jest dobrze tolerowana, szybkość można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 70,1 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

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Stanowczo zaleca się każdorazowe odnotowywanie nazwy i numeru serii stosowanego leku Flebogamma DIF w celu zapewnienia możliwości przypisania leku 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Flebogamma DIF i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF zawiera immunoglobuliny ludzkie normalne, czyli wysoko oczyszczone białko pozyskane z ludzkiego osocza (składnik krwi pobranej od dawców). Lek ten należy do grupy leków, które 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 (2–18 lat), u których przeciwciała nie występują w dostatecznej ilości (Flebogamma DIF jest stosowana jako terapia substytucyjna). W ramach tego wskazania występują dwie grupy pacjentów, u których stosuje się lek:

- Pacjenci z pierwotnym niedoborem odporności (ang. primary immunodeficiency syndrome, PID), czyli wrodzonym brakiem przeciwciał (grupa 1).
- Pacjenci z wtórnymi niedoborami odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID), u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest nieskuteczne oraz obserwuje się **potwierdzone niepowodzenie wytworzenia swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)*** albo miano IgG w surowicy wynosi < 4 g/l (grupa 2).

* PSAF = niepowodzenie uzyskania co najmniej dwukrotnego zwiększenia miana przeciwciał IgG po podaniu szczepionek przeciwko pneumokokom zawierających antygeny polisacharydowe i polipeptydowe.

Leczenie podatnych dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 18 lat), u których jest niewskazane lub niezalecane czynne szczepienie przeciwko odrze.

Leczenie dorosłych, dzieci i młodzieży (2–18 lat) z pewnymi chorobami autoimmunologicznymi (immunomodulacja). W ramach tego wskazania występuje pięć grup 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 Guillaina-Barrégo, w którym dochodzi do zaburzeń układu nerwowego wskutek niszczącego działania układu immunologicznego.
- Choroba Kawasaki (w tym przypadku w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym), w której u dzieci występuje powiększenie naczyń krwionośnych (tętniczych) w wielu narządach ciała.
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP), rzadka i postępująca choroba powodująca osłabienie kończyn, drętwienie, ból i zmęczenie.
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN), rzadka choroba powodująca powoli postępujące asymetryczne osłabienie kończyn bez utraty funkcji czuciowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flebogamma DIF

Kiedy nie stosować leku Flebogamma DIF

- Jeśli pacjent ma uczulenie na immunoglobuliny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- 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. U niemowląt i małych dzieci (od 0 do 2 lat), u których wrodzona nietolerancja fruktozy może być jeszcze niezdiagnozowana i groźna dla życia, nie wolno stosować tego produktu leczniczego (patrz ostrzeżenia specjalne dotyczące substancji pomocniczych na końcu tego punktu).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Flebogamma DIF należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawić się częściej:

- wskutek zbyt szybkiej infuzji
- 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.

Pacjenci z czynnikami ryzyka

Ze względu na konieczność kontroli pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowozatorowych (powstania zakrzepów we krwi wewnątrz organizmu), 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
- wiek powyżej 65 roku życia

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z chorobą nerek, którzy przyjmują lek Flebogamma DIF po raz pierwszy, mogą wystąpić problemy z nerkami.

Lekarz rozważy występujące u pacjenta czynniki ryzyka i podejmie odpowiednie działania, takie jak zmniejszenie szybkości infuzji lub zaprzestanie leczenia.

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.

Ostrzeżenia specjalne

W celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych należy stosować określone środki ostrożności. Obejmują one:

- uważną selekcję dawców krwi i osocza w celu dopilnowania, by wykluczono osoby, w przypadku których istnieje ryzyko nosicielstwa czynników zakaźnych;
- badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku specyficznych markerów chorób zakaźnych;
- stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji.

Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanych dotychczas wirusów lub innych patogenów.

Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów takich jak HIV, 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 leku, stanowczo zaleca się, aby za każdym razem, gdy podawana jest dawka leku Flebogamma DIF, zanotować nazwę leku i numer jego serii (zamieszczony na etykiecie i pudełku po: „Nr serii”).

Dzieci i młodzież

Podczas infuzji leku Flebogamma DIF należy kontrolować parametry życiowe pacjenta (temperatura ciała, ciśnienie krwi, częstość akcji serca oraz częstość oddechów).

Lek Flebogamma DIF a inne leki

- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- Wpływ na szczepienia ochronne: lek Flebogamma DIF może osłabić skuteczność niektórych szczepionek (zawierających żywe atenuowane wirusy). W przypadku szczepień przeciwko różyczce, śwince oraz ospie wietrznej szczepienia można rozpocząć dopiero po upływie 3 miesięcy od podania tego produktu. W przypadku szczepienia przeciwko odrze ten okres wynosi 1 rok.
- Podczas leczenia z zastosowaniem leku Flebogamma DIF należy unikać jednoczesnego stosowania leków, które zwiększają wydalanie wody z organizmu (diuretyków pętlowych).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U pacjentów w podczas leczenia mogą wystąpić objawy (zawroty głowy lub nudności), które mogą mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Lek Flebogamma DIF zawiera sorbitol

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli wcześniej stwierdzono u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję fruktozy, rzadkiej choroby genetycznej, pacjentowi (lub jego dziecku) nie wolno przyjąć leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub, jeżeli dziecko pacjenta nie powinno spożywać dłużej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, takich jak: wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Lek Flebogamma DIF zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 7,35 mg sodu (główny składnik soli kuchennej /stołowej) w 100 ml. Odpowiada to 0,37% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak stosować lek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF podaje się przez wstrzyknięcie do żyły (podanie dożylnie). Pacjent może sam stosować lek, jeśli zostanie odpowiednio przeszkolony przez pracownika szpitala lub fachowego pracownika służby zdrowia. Aby nie dopuścić do przedostania się zarazków, infuzja powinna być wykonana tylko w taki sposób, jak pokazano na szkoleniu. Pacjent, który samodzielnie wykonuje infuzję, nie może być sam. Infuzję należy zawsze wykonywać w obecności fachowego pracownika służby zdrowia mającego doświadczenie w przygotowywaniu i podawaniu leków, uzyskiwaniu dostępu naczyniowego i monitorowaniu działań niepożądanych.

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 powyżej 2. roku życia

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

Zastosowanie 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 serca lub nerek. W przypadku podania większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Flebogamma DIF

Należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub farmaceuty i stosować jego zalecenia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Objawy wymienione poniżej występowały w rzadkich lub pojedynczych przypadkach po podaniu leków zawierających immunoglobuliny. **Jeśli wystąpią poniższe objawy podczas lub po skończeniu infuzji, należy bezzwłocznie uzyskać pomoc medyczną:**

- Nagły spadek ciśnienia krwi, a w niektórych przypadkach wstrząs anafilaktyczny (którego objawami są między innymi wysypka, niedociśnienie, kołatanie serca, świsty, kaszel, kichanie i trudności w oddychaniu), nawet wtedy, gdy nie było objawów nadwrażliwości po podaniu poprzednich dawek leku.
- Przejściowe niezakaźne zapalenie opon mózgowych (którego objawami są bóle głowy, uczucie lęku lub nietolerancja światła, sztywność karku).
- Przemijające zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (odwracalna anemia hemolityczna/hemoliza).
- Przejściowe reakcje skórne (objawy niepożądane występujące na skórze).
- Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy (test badający funkcję nerek) i (lub) ostra niewydolność nerek (której objawami są bóle w okolicy lędźwiowej, osłabienie, zmniejszenie ilości oddawanego moczu).
- Stany zakrzepowe prowadzące do zawału serca (uczucie ucisku w klatce piersiowej dające wrażenie nadmiernie szybkiej akcji serca), udaru (osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg zaburzenia mowy lub jej rozumienia), zatoru płucnego (uczucie braku tchu, bóle klatki piersiowej i osłabienie), głębokiej zakrzepicy żyłnej (bóle i obrzęk kończyn).
- Przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI) wywołujące hipoksję (brak tlenu), duszność (trudności w oddychaniu), przyspieszony oddech, sinicę (brak tlenu we krwi), gorączkę i niedociśnienie.

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (może wystąpić w przypadku więcej niż 1 na 10 infuzji):

- bóle głowy

Często (może wystąpić w przypadku 1 na 10 infuzji):

- tachykardia (przyspieszenie akcji serca)
- niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi)
- gorączka (podwyższona temperatura ciała)
- silne dreszcze połączone z uczuciem zimna
- nudności
- wymioty
- ból pleców
- mialgia (ból mięśni)

Niezbyt często (może wystąpić w przypadku 1 na 100 infuzji):

- nadwrażliwość
- grypa
- zawroty głowy (choroba lokomocyjna)
- drżenia mięśni
- fotofobia (światłowstręt)
- układowe zawroty głowy
- nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi)
- świsty
- bóle brzucha (także bóle w górnej części brzucha)
- biegunka
- wzdęcia
- świąd
- wysypka
- uczucie dyskomfortu w kończynach
- skurcze i wzmożone napięcie mięśni
- ból szyi
- bóle kończyn
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej/ból w klatce piersiowej
- uczucie zmęczenia
- uczucie zimna
- złe samopoczucie
- obrzęki obwodowe
- przyspieszenie akcji serca
- stłuczenie
- zakażenie dróg moczowych
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zmniejszenie ilości krwinek czerwonych i białych
- anoreksja (brak apetytu)
- bezsenność
- zespół bólowy (ból szyi lub pleców i inne objawy, takie jak drętwienie, mrowienie i osłabienie ramion lub nóg)
- omdlenie wazowagalne (przejściowa utrata przytomności)
- zapalenie spojówek
- zwyrodnienie plamki żółtej (choroba siatkówki oka)
- niewyraźne widzenie
- ból ucha
- sinica (sine zabarwienie skóry)

- zwiększone lub obniżone ciśnienie krwi tętniczej
- zaczerwienienie twarzy
- krwiał
- zatory
- obrzęk limfatyczny
- duszność (trudności w oddychaniu)
- krwawienie z nosa
- wyciek wydzieliny z nozdrzy tylnych (zwiększona ilość śluzu)
- ból zatok
- zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i wzmożone napięcie powłok brzusznych
- suchość w jamie ustnej
- krwawe wymioty
- trądzik
- łysienie
- nadmierna potliwość
- wylewy podskórne (duży krwiał skóry)
- rumień (zaczerwienienie skóry)
- bóle stawów
- uczucie dyskomfortu w mięśniach i kościach
- reakcje w miejscu infuzji i spowodowane infuzją (łącznie z zaczerwienieniem lub bólem w miejscu infuzji)
- pobudzenie (uczucie niepokoju)
- objawy grypopodobne
- ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego
- obniżenie poziomu hemoglobiny
- podwyższenie liczby retikulocytów
- zwolnienie akcji serca

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Zaobserwowano, że ból głowy, dreszcze, gorączka, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie krwi, przyspieszenie akcji serca oraz ból pleców, występowały częściej u dzieci, niż u dorosłych. Zgłoszono jeden przypadek sinicy (niedobór tlenu we krwi) u jednego dziecka. Nie zgłaszano przypadków sinicy u dorosłych.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych można zmniejszyć przez zmianę leczenia na lek Flebogamma DIF 50 mg/ml. W przypadku nasilonych działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Flebogamma DIF

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP (Termin ważności).

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

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i 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).

- Pozostałe składniki to: sorbitol i woda 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 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego (więcej informacji, patrz punkt 3.):

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka i schemat podawania zależą od wskazań.

Może być konieczne dostosowanie dawek, indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od uzyskanych efektów klinicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki obliczonej na podstawie masy ciała u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Następujące schematy dawkowania podano jako wskazówkę.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Leczenie substytucyjne:		
Pierwotne niedobory odporności	Dawka początkowa: 0,4–0,8 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 0,2–0,8 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności	0,2–0,4 g/kg masy ciała	co 3–4 tygodnie
Profilaktyka przed ekspozycją i po ekspozycji na odrę:		
Profilaktyka poekspozycyjna u podatnych pacjentów	0,4 g/kg	Możliwie jak najszybciej, w ciągu 6 dni, ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby utrzymać poziom przeciwciał przeciwko odrze w surowicy >240 mIU/ml
Profilaktyka poekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Dodatkowa dawka podana w ciągu 6 dni od ekspozycji jako uzupełnienie dawki podtrzymującej

Wskazanie	Dawka	Odstępy między infuzjami
Profilaktyka przedekspozycyjna u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	W przypadku gdy pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg mc. co 3-4 tygodnie, dawkę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg mc.
Leczenie immunomodulujące:		
Pierwotna immunologiczna płamica 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 Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg masy ciała na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg masy ciała	jednorazowo w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych przez 1–2 dni
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg masy ciała Dawka podtrzymująca: 1 g/kg masy ciała lub 2 g/kg masy ciała	w dawkach podzielonych przez 2–5 kolejnych dni co 2–4 tygodnie co 4–8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2–5 dni

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 działania 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.

Nie zgodności

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

Ostrzeżenia specjalne

Sorbitol

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Stanowczo zaleca się każdorazowe odnotowywanie nazwy i numeru serii stosowanego leku Flebogamma DIF w celu zapewnienia możliwości przypisania leku 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.