

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin ..... 50 mg  
(renhed på mindst 97 % IgG)

Hvert 10 ml hætteglas indeholder: 0,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 50 ml hætteglas indeholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 100 ml hætteglas indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 200 ml hætteglas indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert 400 ml hætteglas indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-underklasser (cirkaværdier):

IgG<sub>1</sub> 66,6 %

IgG<sub>2</sub> 28,5 %

IgG<sub>3</sub> 2,7 %

IgG<sub>4</sub> 2,2 %

Minimumsniveau af anti-mæslinge-IgG er 4,5 IE/ml.

Det maksimale IgA-indhold er 50 mikrogram/ml.

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml indeholder 50 mg D-sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul.

Flebogamma DIF er isotonisk, med osmolalitet fra 240 til 370 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat antistofproduktion
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten **påvist specifikt antistofsvigt (proven specific antibody failure, PSAF)\*** eller serum-IgG-niveau på <4 g/l

\*PSAF= opnåede ikke mindst en fordobling i IgG-antistoftiter over for pneumokok-polysaccharid og polypeptid-antigen vacciner

Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger for modtagelige voksne, børn og unge (2 - 18 år), for hvem aktiv immunisering er kontraindiceret eller frarådes.

Der skal også tages hensyn til officielle anbefalinger for anvendelse af intravenøs human immunglobulin til præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger og aktiv immunisering.

Immunmodulation hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med høj blødningsrisiko eller før kirurgiske indgreb for at korrigere trombocytallet
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki syndrom (sammen med acetylsalicylsyre, se pkt. 4.2)
- Kronisk, inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

## **4.2 Dosering og administration**

IVIg-terapi bør påbegyndes og administreres under supervision af en læge med erfaring i behandling af immunsystemforstyrrelser.

### Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Der kan være behov for individuel dosering til den enkelte patient, afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter.

De følgende dosisregimer er vejledende.

#### *Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer*

Dosisregimet skal give en dalkoncentration af IgG umiddelbart forud for næste dosering på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for populationens alder. Ligevægt (*steady-state* IgG-niveauer) indtræder 3-6 måneder efter behandlingsopstart. Anbefalet startdosis er 0,4 - 0,8 g/kg legemsvægt én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Den påkrævede dosis til opnåelse af en dalkoncentration af IgG på 6 g/l er i størrelsesordenen 0,2 - 0,8 g/kg/måned. Efter opnåelse af ligevægt varierer doseringsintervallet fra 3 til 4 uger.

Dalkoncentrationen af IgG bør måles og vurderes i relation til infektionsincidensen. For at reducere bakterieinfektionshyppigheden kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte mod højere dalkoncentrationer.

#### *Substitutionsterapi ved sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)*

Anbefalet dosis er 0,2-0,4 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Dalkoncentrationen af IgG bør måles og vurderes i relation til infektionsincidensen. Dosis bør justeres efter behov for at opnå en optimal beskyttelse mod infektioner. En øgning kan være nødvendig hos

patienter med vedvarende infektion. En dosisreduktion kan overvejes, når patienten forbliver infektionsfri.

### Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger

#### Posteksponeringsprofylakse

Hvis en modtagelig patient har været eksponeret for mæslinger, bør en dosis på 0,4 g/kg indgivet så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger. Serumniveauerne skal kontrolleres efter 2 uger og dokumenteres. Det kan være nødvendigt med en yderligere dosis på 0,4 g/kg, som eventuelt skal gentages én gang efter 2 uger, for at opretholde serumniveauet > 240 mIE/ml.

Hvis en PID-/SID-patient har været eksponeret for mæslinger og regelmæssigt får IVIg-infusioner, skal det overvejes at administrere en ekstra dosis IVIg så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering. En dosis på 0,4 g/kg bør give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger.

#### Præeksponeringsprofylakse

Hvis en PID-/SID-patient har risiko for kommende eksponering for mæslinger og får en IVIg-vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til 0,53 g/kg. Dette bør give et serumniveau på >240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 22 dage efter infusion.

### ***Immunmodulation ved:***

#### *Primær immun trombocytopeni*

Der findes to forskellige doseringsplaner:

- 0,8-1 g/kg gives på dag 1. Denne dosis kan gentages én gang inden for 3 dage.
- 0,4 g/kg gives dagligt i 2-5 dage. Behandlingen kan gentages i tilfælde af tilbagefald.

#### *Guillain-Barrés syndrom*

0,4 g/kg/dag over 5 dage (mulig gentagelse af doseringen i tilfælde af recidiv).

#### *Kawasakis syndrom*

Der bør gives 2,0 g/kg legemsvægt som enkeltdosis. Patienterne skal samtidig behandles med acetylsalicylsyre.

#### *Kronisk, inflammatorisk demyelinierende polyneuropati (CIDP)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdoser: 1 g/kg i løbet af 1-2 på hinanden følgende dage hver 3. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus. Hvis der ikke observeres nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen virker, skal langvarig behandling iværksættes efter lægens skøn baseret på patientens respons og responset på vedligeholdelsesbehandlingen. Det kan være nødvendigt at justere doseringen og intervallerne i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

#### *Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2. til 4. uge eller 2 g/kg hver 4. til 8. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus. Hvis der ikke observeres nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen virker, skal langvarig behandling iværksættes efter lægens skøn baseret på patientens respons og varigheden af responset på vedligeholdelsesbehandlingen. Det kan være nødvendigt at justere doseringen og intervallerne i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

Dosisanbefalingerne er opsummeret i nedenstående tabel:

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primære immundefektsyndromer	Startdosis: 0,4 – 0,8 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 0,2 – 0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
<u>Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger</u>		
Posteksponeringsprofylakse hos modtagelige patienter	0,4 g/kg	Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage eventuelt gentaget én gang efter 2 uger for at opretholde serumniveauet af mæslingeantistoffer > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID-/SID-patienter	0,4 g/kg	Foruden vedligeholdelsesbehandling indgivet som en ekstradosis inden for 6 dage efter eksponering
<u>Præeksponeringsprofylakse</u> hos PID-/SID-patienter	0,53 g/kg	Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulation:</u>		
Primær immun trombocytopeni	0,8 – 1 g/kg legemsvægt eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, gentages eventuelt én gang inden for 3 dage  i 2 - 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dage
Kawasakis syndrom	2 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk, inflammatorisk demyelinierende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 dage  hver 3. uge i delte doser over 1-2 dage

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 på hinanden følgende dage
	Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	hver 2. til 4. uge
	eller	
	2 g/kg legemsvægt	hver 4. til 8. uge i delte doser over 2-5 dage

#### *Pædiatrisk population*

Flebogamma DIF 50 mg/ml er kontraindiceret til børn i alderen 0-2 år (se pkt. 4.3).

Dosering til børn og unge (2-18 år) er ikke forskellig fra dosering til voksne, da doseringen for hver indikation gives efter kropsvægt og skal justeres efter det kliniske resultat for ovennævnte tilstande.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ikke evidens for at kræve en dosisjustering.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk nødvendigt, se pkt. 4.4.

#### *Ældre*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk nødvendigt, se pkt. 4.4.

#### Administration

Til intravenøs anvendelse.

Flebogamma DIF 50 mg/ml skal infunderes intravenøst med en initial infusionshastighed på 0,01 - 0,02 ml/kg/minut i de første 30 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis der opstår en bivirkning, skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen stoppes. Hvis patienten tåler dette, kan infusionshastigheden øges gradvist til maksimalt 0,1 ml/kg/minut.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (humane immunoglobuliner) eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og 6.1).

Hereditær fructoseintolerans (se pkt. 4.4).

Hos spædbørn og småbørn (i alderen 0-2 år) er hereditær fructoseintolerans (HFI) ikke nødvendigvis diagnosticeret endnu og kan være letal, hvorfor de ikke må få dette lægemiddel.

Patienter med selektiv IgA-mangel, som har udviklet antistoffer mod IgA, da administration af et præparat indeholdende IgA kan føre til anafylaksi.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sorbitol

**Må ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.**

**Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.**

**Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden for biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### *Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienten:

- ikke er overfølsom over for humant normalt immunglobulin ved indledningsvist at administrere præparatet langsomt (med en initial infusionshastighed på 0,01-0,02 ml/kg/minut).
- monitoreres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionstiden. Det er særligt vigtigt, at patienter, som ikke tidligere har modtaget humant normalt immunglobulin, som skifter fra et andet IVIg-præparat, eller som har haft en længere pause siden forrige infusion, monitoreres under den første infusion og i den første time derefter i et kontrolleret sundhedsfagligt regi, så tegn på eventuelle bivirkninger opdages, og der er sikkerhed for, at der straks kan administreres nødbehandling, hvis der skulle opstå problemer. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter infusion.

Hos alle patienter kræver administration af IVIg:

- tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusion
- monitorering af diuresen
- monitorering af serumkreatinin
- undladelse af samtidig brug af slyngediuretika (se pkt. 4.5).

I tilfælde af bivirkninger skal enten infusionshastigheden nedsættes eller infusionen stoppes. Den påkrævede behandling afhænger af arten og sværhedsgraden af bivirkningen.

#### Infusionsrelateret reaktion

Visse bivirkninger (fx hovedpine, rødme, kulderystelser, myalgi, hvæsende vejrtrækning, takykardi, lændesmerter, kvalme og hypotension) kan være relateret til infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed angivet i pkt. 4.2 skal følges nøje. Patienter skal overvåges nøje og følges tæt for symptomer under hele infusionsperioden.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere

- hos patienter, der får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde, når patienten skifter humant normalt immunglobulinpræparat, eller hvis der er gået lang tid siden forrige infusion
- hos patienter med en aktiv infektion eller underliggende, kronisk inflammation

#### Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er sjældne.

Der kan udvikles anafylaksi hos patienter:

- med ikke-detekterbart IgA, som har anti-IgA-antistoffer
- som tolererede tidligere behandling med humant normalt immunglobulin

I tilfælde af shock skal medicinsk standardbehandling for shock implementeres.

## Tromboemboli

Der er klinisk bevis for en sammenhæng mellem indgivelse af IVIg og tromboemboliske episoder såsom myokardieinfarkt, hjerneblødning (inkl. apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som menes at hænge sammen med en relativ forøgelse af blodviskositeten grundet den høje tilførsel af immunglobulin til patienter i risikogruppen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination og infusion af IVIg til adipøse patienter, patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske episoder (fx høj alder, hypertension, diabetes mellitus eller tidligere vaskulære sygdomme eller tromboemboliske episoder, patienter med erhvervet eller medfødt trombofili, patienter med længerevarende immobilisering, patienter med svær hypovolæmi samt patienter med sygdomme, der øger blodviskositeten).

Til patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

## Akut nyresvigt

Der er indberetninger om akut nyresvigt hos patienter i behandling med IVIg. I de fleste tilfælde er risikofaktorerne blevet identificeret: eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, adipositas, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametrene skal vurderes før infusion af IVIg, især hos patienter, der bedømmes til at have en muligt forhøjet risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen med passende intervaller. Til patienter med risiko for akut nyresvigt bør IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis. I tilfælde af nedsat nyrefunktion skal seponering af IVIg overvejes.

Indberetninger om nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er blevet forbundet med brug af mange af de godkendte IVIg-præparater indeholdende forskellige hjælpestoffer som saccharose, glucose og maltose, men de, der indeholder saccharose som stabilisator, tegnede sig for en uforholdsmæssig stor andel af det samlede antal indberetninger. Hos risikopatienter kan det overvejes at anvende IVIg-præparater, der ikke indeholder disse hjælpestoffer. Flebogamma DIF indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose.

## Aseptisk menigitissyndrom (AMS)

AMS er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet opstår sædvanligvis inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Undersøgelse af cerebrospinalvæsken (CSF) er ofte positiv for pleocytose med op til adskillige tusinde celler pr. mm<sup>3</sup>, hovedsageligt forskellige typer granulocytter, og forhøjede proteinniveauer på op til adskillige hundrede mg/dl. AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høj dosis (2 g/kg).

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer, skal gennemgå en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser, for at udelukke andre årsager til meningitis.

Seponering af IVIg-behandlingen har resulteret i remission af AMS i løbet af adskillige dage uden sequelae.

## Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtype-antistoffer, der kan fungere som hæmolysiner og inducere *in vivo coating* af røde blodlegemer (RBC) med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombs test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling pga. øget RBC-sekvestrering. IVIg-modtagere skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).



### Neutropeni/leukopeni

Et forbigående fald i neutrofil tal og/eller episoder med neutropeni, i nogle tilfælde svære, er blevet rapporteret efter behandling med IVIg. Dette opstod typisk i løbet af timer eller dage efter administration af IVIg og fortog sig spontant i løbet af 7 til 14 dage.

### Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der har fået IVIg, har der været nogle rapporter om akut ikke-kardiogen lungeødem [transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)]. TRALI er karakteriseret ved svær hypoksi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypertension. Symptomer på TRALI opstår typisk under eller inden for 6 timer efter en transfusion, ofte inden for 1-2 timer. Derfor skal IVIg-modtagerne overvåges for lungebivirkninger, og IVIg-infusionen skal straks stoppes i tilfælde af sådanne. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig intensiv behandling.

### Interferens med serologisk testning

Efter administration af immunglobulin kan en forbigående stigning i passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i falsk positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer til røde blodlegemers antigener, fx A, B, D, kan interferere med nogle serologiske test af røde blodlegemers antistoffer, fx direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs test).

### Stoffer, der kan overføres

Standardforholdsreglerne til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/eliminering af vira i fremstillingsproceduren. På trods af dette kan overførsel af smitstof ikke fuldstændig udelukkes, når der anvendes præparater fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også nye eller hidtil ukendte vira og andre patogener.

De implementerede forholdsregler anses for at være effektive mod kappebærende vira såsom humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) samt mod ikke-kappebærende hepatitis A- og parvovirus B19-vira.

Kliniske erfaringer tyder på, at hepatitis A eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner. Endvidere antages antistofindholdet at bidrage væsentligt til virussikkerhed.

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og præparatnavn, hver gang Flebogamma DIF gives til en patient, så man således registrerer forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 7,35 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 0,37 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

### Pædiatrisk population

Monitorering af vitale parametre anbefales, når Flebogamma DIF administreres til pædiatriske patienter.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Vacciner med levende svækket virus

Behandling med immunglobulin kan svække virkningen af vacciner med levende svækket virus som fx mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder. Efter indgivelse af dette lægemiddel bør der gå mindst 3 måneder inden vaccination med vacciner indeholdende levende svækket virus. Virkningen af vacciner mod mæslinger kan være svækket i op til et år. Derfor bør antistofstatus kontrolleres hos patienter, der får vaccine mod mæslinger.

### Slyngediuretika

Undgå samtidig anvendelse af slyngediuretika.

### Pædiatrisk population

Interaktionerne nævnt for voksne forventes også at kunne forekomme hos børn.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Sikkerheden ved brugen af dette lægemiddel under graviditet er ikke påvist i kontrollerede kliniske forsøg. Der bør derfor udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder. IVIg-præparater er vist at krydse placenta, i stigende grad under tredje trimester.

Kliniske erfaringer med immunglobuliner viser, at der ikke forventes skadelige virkninger på svangerskabet eller på fosteret og den nyfødte.

### Amning

Dette lægemiddels sikkerhed ved anvendelse til ammende mødre er ikke klarlagt i kontrollerede kliniske studier, og det bør derfor kun gives med forsigtighed til ammende mødre. Immunglobuliner udskilles i human mælk. Der forventes ingen negative virkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes.

### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertilitet.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Visse bivirkninger, der er forbundet med Flebogamma DIF, som fx svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil bivirkningerne er ophørt.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkninger forårsaget af humant normalt immunglobulin (efter faldende hyppighed) omfatter (se også pkt. 4.4):

- kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, ledsmerter, lavt blodtryk og moderate lændesmerter
- reversible hæmolytiske reaktioner, især hos patienter med blodtype A, B og AB, og (sjældent) hæmolytisk transfusionskrævende anæmi
- (sjældent) et pludseligt blodtryksfald og i isolerede tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har vist overfølsomhed ved tidligere administration

- (sjældent) forbigående kutane reaktioner (herunder kutan lupus erythematosus - hyppighed ukendt)
- (meget sjældent) tromboemboliske reaktioner, såsom myokardieinfarkt, apopleksi, lungeemboli, dyb venetrombose
- tilfælde af reversibel aseptisk meningitis
- tilfælde af forhøjede serumkreatininniveauer og/eller forekomst af akut nyresvigt
- tilfælde af transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Angående sikkerhedsinformation vedrørende stoffer, der kan overføres, henvises til pkt.4.4.

#### Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel er sammenfattet i henhold til MedDRAs systemorganklasser (SOC og foretrukken betegnelse).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til følgende konvention:

- Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )
- Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )
- Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ )
- Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Kilde er sikkerhedsdatabasen fra kliniske studier og sikkerhedsstudier efter markedsføring hos i alt 128 patienter eksponeret for Flebogamma DIF 50 mg/ml (med i alt 1.318 infusioner)**

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighed pr. patient	Hyppighed pr. infusion
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig	Sjælden
Psyriske forstyrrelser	Unormal adfærd	Ikke almindelig	Sjælden
Nervesystemet	Migræne	Ikke almindelig	Sjælden
	Hovedpine	Meget almindelig	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig	Ikke almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig	Almindelig
	Hjerte-kar-sygdomme	Ikke almindelig	Sjælden

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighed pr. patient	Hyppighed pr. infusion
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig	Ikke almindelig
	Diastolisk hypertension	Almindelig	Ikke almindelig
	Systolisk hypertension	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hypotension	Almindelig	Almindelig
	Diastolisk hypotension	Almindelig	Almindelig
	Svingende blodtryk	Ikke almindelig	Sjælden
	Rødme	Ikke almindelig	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronkitis	Almindelig	Ikke almindelig
	Dyspnø	Ikke almindelig	Sjælden
	Astma	Ikke almindelig	Sjælden
	Epistaksis	Ikke almindelig	Sjælden
	Produktiv hoste	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hoste	Ikke almindelig	Sjælden
	Hvæsende vejrtrækning	Almindelig	Ikke almindelig
	Laryngeale smerter	Ikke almindelig	Sjælden
	Ubehag i næsen	Ikke almindelig	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig	Ikke almindelig
	Opkastning	Almindelig	Ikke almindelig
	Smerter i den øverste del af maven	Almindelig	Ikke almindelig
	Mavesmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Kløende udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Kontaktdermatitis	Ikke almindelig	Sjælden
	Nældefeber	Almindelig	Ikke almindelig
	Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig	Sjælden
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Sjælden

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighed pr. patient	Hyppighed pr. infusion
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ledsmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskelsmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Rygsmerte	Almindelig	Ikke almindelig
	Nakkesmerter	Ikke almindelig	Sjælden
	Ekstremitetssmerter	Ikke almindelig	Sjælden
	Muskelkramper	Ikke almindelig	Sjælden
Nyrer og urinveje	Urinretention	Ikke almindelig	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
	Brystsmerter	Ikke almindelig	Sjælden
	Perifert ødem	Ikke almindelig	Sjælden
	Kulderystelser	Almindelig	Ikke almindelig
	Rystelser	Almindelig	Ikke almindelig
	Smerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Asteni	Ikke almindelig	Sjælden
	Reaktion på injektionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	Erytem på infusionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Ekstravasation på infusionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Kløe på injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Inflammation på infusionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Hævelse på injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Ødem på injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Smerter på infusionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
	Smerter på injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Hyppighed pr. patient	Hyppighed pr. infusion
Undersøgelser	Stigning i blodtryk	Ikke almindelig	Sjælden
	Stigning i systolisk blodtryk	Almindelig	Ikke almindelig
	Fald i systolisk blodtryk	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Øget kropstemperatur	Almindelig	Ikke almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig	Sjælden
	Positiv Coombs test	Almindelig	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion	Ikke almindelig	Ikke almindelig

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger efter markedsføring, efter begge koncentrationer var godkendt, var brystmerter, ansigtsrødme, blodtryksstigning og blodtryksfald, utilpashed, dyspnø, kvalme, opkastning, pyreksi, rygsmerter, hovedpine og kulderystelser.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsresultaterne for 29 pædiatriske patienter ( $\leq 17$  år), der var inkluderet i PID-studierne, blev evalueret. Det blev observeret, at hovedpine, pyreksi, takykardi og hypotension var hyppigere hos børn end hos voksne. Vurdering af vitale tegn i kliniske studier hos den pædiatriske population indikerede ikke noget mønster for klinisk relevante forskelle.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

### 4.9 Overdosering

Overdosis kan medføre væske-*overload* og hyperviskositet, især hos patienter i risikogruppen, herunder spædbørn, ældre patienter eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Information om overdosering hos børn er ikke blevet fastlagt med Flebogamma DIF. Som hos den voksne population kan overdosering imidlertid medføre væske-*overload* og hyperviskositet som ved ethvert andet intravenøst immunglobulin.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod smitstoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer hos normalbefolkningen. Det fremstilles normalt ud fra plasma poolen af mindst 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-underklasser er omtrent proportional med fordelingen i naturligt humant plasma.

Tilstrækkelige doser af dette lægemiddel kan bringe unormalt lave niveauer af immunglobulin G tilbage til normalt niveau.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men omfatter immunmodulerende virkning. I et klinisk forsøg med kroniske ITP-patienter opnåedes en signifikant stigning i det mediane trombocytantal (64.000/ $\mu$ l). Tallet nåede dog ikke op på normalt niveau.

Der er udført tre kliniske forsøg med Flebogamma DIF, to vedrørende substitutionsterapi til patienter med primær immundefekt (ét med både voksne og børn over 10 år og et andet med børn i alderen 2-16 år) og ét vedrørende immunmodulation hos voksne med idiopatisk trombocytopenisk purpura.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter intravenøs administration af humant normalt immunglobulin opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed i recipientens kredsløb.

### Fordeling

Det fordeler sig relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske, og efter 3-5 dage opnås ligevægt mellem det intra- og det ekstravaskulære rum.

### Elimination

Flebogamma DIF 50 mg/ml har en halveringstid på 30 til 32 dage. Halveringstiden kan variere fra patient til patient, især ved primær immundefekt.

IgG- og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det reticuloendoteliale system.

### Pædiatrisk population

Der forventes ingen forskelle i de farmakokinetiske egenskaber hos den pædiatriske population.

### Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger (se referencer)

Der er ikke udført kliniske studier hos modtagelige patienter vedrørende

### Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger.

Flebogamma DIF 50 mg/ml opfylder den minimale grænseværdi for specifikation af mæslingeantistofpotensen på 0,36 x standarden fra Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Doseringen er baseret på farmakokinetiske beregninger, der tager højde for legemsvægt, blodvolumen og immunglobulins halveringstid. Disse beregninger forudsiger en:

- Seramtiter efter 13,5 dage = 270 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg). Det giver en sikkerhedsmargin på mere end det dobbelte af WHO's beskyttende titer på 120 mIE/l
- Seramtiter efter 22 dage ( $T_{1/2}$ ) = 180 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg)
- Seramtiter efter 22 dage ( $T_{1/2}$ ) = 238,5 mIE/ml (dosis: 0,53 g/kg – præeksponeringsprofylakse)

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er udført enkeltdosis-toksicitetsforsøg på rotter og mus. Sikkerheden ved Flebogamma DIF understøttes af, at der i de ikke-kliniske studier med Flebogamma DIF i doser på op til 2500 mg/kg legemsvægt ikke konstateredes mortalitet eller bekræftet relevante bivirkninger i åndedrætsorganer, kredsløb og centralnervesystem hos de behandlede dyr.

Flerdosis-toksicitetsforsøg samt studier vedrørende embryoføtal toksicitet kan ikke udføres grundet tilførsel af og interferens med antistoffer. Lægemidlets virkning på den nyfødtes immunsystem er ikke blevet undersøgt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

D-sorbitol  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller med andre IVIg-præparater.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml eller 400 ml opløsning i hætteglas (type II-glas) med prop (klorbutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Produktet bør have stuetemperatur (maksimalt 30 °C) før brug.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul. Opløsninger, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/404/001-005



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2007

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MD/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin.....100 mg  
(renhed på mindst 97 % IgG)

Hvert 50 ml hætteglas indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 100 ml hætteglas indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert 200 ml hætteglas indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG underklasser (cirkaværdier):

IgG<sub>1</sub> 66,6 %

IgG<sub>2</sub> 27,9 %

IgG<sub>3</sub> 3,0 %

IgG<sub>4</sub> 2,5 %

Minimumsniveau af anti-mæslinge-IgG er 9 IE/ml.

Det maksimale IgA-indhold er 100 mikrogram/ml.

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ml indeholder 50 mg D-sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul.

Flebogamma DIF er isotonisk, med osmolalitet fra 240 til 370 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat antistofproduktion
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten **påvist specifikt antistofsvigt (proven specific antibody failure, PSAF)\*** eller serum-IgG-niveau på <4 g/l

\*PSAF= opnåede ikke mindst en fordobling i IgG-antistofniveauer over for pneumokok-polysaccharid og polypeptid-antigen vacciner

Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger for modtagelige voksne, børn og unge (2 - 18 år), for hvem aktiv immunisering er kontraindiceret eller frarådes.

Der skal også tages hensyn til officielle anbefalinger for anvendelse af intravenøs human immunglobulin til præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger og aktiv immunisering.

Immunmodulation hos voksne, børn og unge (2-18 år) ved:

- Primær immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med høj blødningsrisiko eller før kirurgiske indgreb for at korrigere trombocytallet
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki syndrom (sammen med acetylsalicylsyre, se pkt. 4.2)
- Kronisk, inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

## **4.2 Dosering og administration**

IVIg-terapi bør kun påbegyndes og administreres under supervision af en læge med erfaring i behandling af immunsystemforstyrrelser.

### Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Der kan være behov for individuel dosering til den enkelte patient, afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. De følgende dosisregimer er vejledende.

#### *Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer*

Dosisregimet skal give en dalkoncentration af IgG umiddelbart forud for næste dosering på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for populationens alder. Ligevegt (*steady-state* IgG-niveauer) indtræder 3-6 måneder efter behandlingsopstart. Anbefalet startdosis er 0,4 - 0,8 g/kg legemsvægt én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Den påkrævede dosis til opnåelse af en dalkoncentration af IgG på 6 g/l er i størrelsesordenen 0,2-0,8 g/kg/måned. Efter opnåelse af ligevegt varierer doseringsintervallet fra 3 til 4 uger.

Dalkoncentrationen af IgG bør måles og vurderes i relation til infektionsincidensen. For at reducere bakterieinfektionshyppigheden kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte mod højere dalkoncentrationer.

#### *Substitutionsterapi ved sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)*

Anbefalet dosis er 0,2-0,4 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Dalkoncentrationen af IgG bør måles og vurderes i relation til infektionsincidensen. Dosis bør justeres efter behov for at opnå en optimal beskyttelse mod infektioner. En øgning kan være nødvendig hos patienter med vedvarende infektion. En dosisreduktion kan overvejes, når patienten forbliver infektionsfri.

### Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger

#### Posteksponeringsprofylakse

Hvis en modtagelig patient har været eksponeret for mæslinger, bør en dosis på 0,4 g/kg indgivet så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger. Serumniveauerne skal kontrolleres efter 2 uger og dokumenteres. Det kan være nødvendigt med en yderligere dosis på 0,4 g/kg, som eventuelt skal gentages én gang efter 2 uger, for at holde serumniveauet > 240 mIE/ml.

Hvis en PID-/SID-patient har været eksponeret for mæslinger og regelmæssigt får IVIg-infusioner, skal det overvejes at administrere en ekstra dosis IVIg så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering. En dosis på 0,4 g/kg bør give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger.

#### Præeksponeringsprofylakse

Hvis en PID-/SID-patient har risiko for kommende eksponering for mæslinger og får en IVIg-vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til 0,53 g/kg. Dette bør give et serumniveau på >240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 22 dage efter infusion.

### **Immunmodulation ved:**

#### *Primær immun trombocytopeni*

Der findes to forskellige doseringsplaner:

- 0,8-1 g/kg gives på dag 1. Denne dosis kan gentages én gang inden for 3 dage.
- 0,4 g/kg gives dagligt i 2-5 dage. Behandlingen kan gentages i tilfælde af tilbagefald.

#### *Guillain-Barrés syndrom*

0,4 g/kg/dag over 5 dage (mulig gentagelse af doseringen i tilfælde af recidiv).

#### *Kawasakis syndrom*

Der bør gives 2,0 g/kg legemsvægt som enkeltdosis. Patienterne skal samtidig behandles med acetylsalicylsyre.

#### *Kronisk, inflammatorisk demyelinerende polyneuropati (CIDP)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdoser: 1 g/kg i løbet af 1-2 på hinanden følgende dage hver 3. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus. Hvis der ikke observeres nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen virker, skal langvarig behandling iværksættes efter lægens skøn baseret på patientens respons og varigheden af responset på vedligeholdelsesbehandlingen. Det kan være nødvendigt at justere doseringen og intervallerne i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

#### *Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2. til 4. uge eller 2 g/kg hver 4. til 8. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus. Hvis der ikke observeres nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen virker, skal langvarig behandling iværksættes efter lægens skøn baseret på patientens respons og responset på vedligeholdelsesbehandlingen. Det kan være nødvendigt at justere doseringen og intervallerne i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

Dosisanbefalingerne er opsummeret i nedenstående tabel:

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primære immundefektsyndromer	Startdosis: 0,4 – 0,8 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 0,2 – 0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
<u>Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger</u>		
Posteksponeringsprofylakse hos modtagelige patienter	0,4 g/kg	Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage eventuelt gentaget én gang efter 2 uger for at opretholde serumniveauet af mæslingeantistoffer > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID-/SID-patienter	0,4 g/kg	Foruden vedligeholdelsesbehandling indgivet som en ekstradosis inden for 6 dage efter eksponering
<u>Præeksponeringsprofylakse</u> hos PID-/SID-patienter	0,53 g/kg	Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulation:</u>		
Primær immun trombocytopeni	0,8 – 1 g/kg legemsvægt eller  0,4 g/kg/dag	på dag 1, gentages eventuelt én gang inden for 3 dage  i 2 - 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dage
Kawasakis syndrom	2 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk, inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 dage  hver 3. uge i delte doser over 1-2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt  eller	i delte doser over 2-5 på hinanden følgende dage  hver 2. til 4. uge

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
	2 g/kg legemsvægt	hver 4. til 8. uge i delte doser over 2-5 dage

#### *Pædiatrisk population*

Flebogamma DIF 100 mg/ml er kontraindiceret til børn i alderen 0-2 år (se pkt. 4.3).

Dosering til børn og unge (2-18 år) er ikke forskellig fra dosering til voksne, da doseringen for hver indikation gives efter kropsvægt og skal justeres efter det kliniske resultat for ovennævnte tilstande.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ikke evidens for at kræve en dosisjustering.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk nødvendigt, se pkt. 4.4.

#### *Ældre*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk nødvendigt, se pkt. 4.4.

#### Administration

Til intravenøs anvendelse.

Flebogamma DIF 100 mg/ml skal infunderes intravenøst med en initial infusionshastighed på 0,01 ml/kg/minut i de første 30 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis der opstår en bivirkning, skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen stoppes. Hvis patienten tåler dette, kan infusionshastigheden øges til 0,02 ml/kg/minut i de næste 30 minutter. Igen, hvis patienten tåler dette, øges til 0,04 ml/kg/minut i de næste 30 minutter. Hvis patienten tåler infusionen, kan infusionshastigheden øges gradvist i trin à 0,02 ml/kg/minut med 30-minutters intervaller til maksimalt 0,08 ml/kg/minut.

Det er blevet rapporteret, at hyppigheden af bivirkninger over for IVIg stiger i takt med infusionshastigheden. Infusionshastighederne under de initiale infusioner skal være langsomme. Hvis der ingen bivirkninger er, kan infusionshastigheden for efterfølgende infusioner langsomt øges til den maksimale hastighed. For patienter, der oplever bivirkninger, tilrådes det at reducere infusionshastigheden i efterfølgende infusioner og begrænse den maksimale hastighed til 0,04 ml/kg/minut eller indgive IVIg i en koncentration på 5 % (se pkt. 4.4).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (humane immunglobuliner) eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og 6.1).

Hereditær fructoseintolerans (se pkt. 4.4).

Hos spædbørn og småbørn (i alderen 0-2 år) er hereditær fructoseintolerans (HFI) ikke nødvendigvis diagnosticeret endnu og kan være letal, hvorfor de ikke må få dette lægemiddel.

Patienter med selektiv IgA-mangel, som har udviklet antistoffer mod IgA, da administration af et præparat indeholdende IgA kan føre til anafylaksi.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sorbitol

**Må ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.**

**Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.**

**Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden for biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### *Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienten:

- ikke er overfølsom over for humant normalt immunglobulin, ved indledningsvist at administrere præparatet langsomt (med en initial infusionshastighed på 0,01 ml/kg/minut).
- monitoreres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionstiden. Det er særligt vigtigt, at patienter, som ikke tidligere har modtaget humant normalt immunglobulin, som skifter fra et andet IVIg-præparat, eller som har haft en længere pause siden forrige infusion, monitoreres under den første infusion og i den første time derefter i et kontrolleret sundhedsfagligt regi, så tegn på eventuelle bivirkninger opdages, og der er sikkerhed for, at der straks kan administreres nødbehandling, hvis der skulle opstå problemer. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter infusion.

Hos alle patienter kræver administration af IVIg:

- tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusion
- monitorering af diuresen
- monitorering af serumkreatinin
- undladelse af samtidig brug af slyngediuretika (se pkt. 4.5)

I tilfælde af bivirkninger skal enten infusionshastigheden nedsættes eller infusionen stoppes. Den påkrævede behandling afhænger af arten og sværhedsgraden af bivirkningen.

#### Infusionsrelateret reaktion

Visse bivirkninger (fx hovedpine, rødme, kulderystelser, myalgi, hvæsende vejrtrækning, takykardi, lændesmerter, kvalme og hypotension) kan være relateret til infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed angivet i pkt. 4.2 skal følges nøje. Patienter skal overvåges nøje og følges tæt for symptomer under hele infusionsperioden.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere

- hos patienter, der får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde, når patienten skifter humant normalt immunglobulinpræparat, eller hvis der er gået lang tid siden forrige infusion
- hos patienter med en aktiv infektion eller underliggende, kronisk inflammation

#### Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er sjældne.

Der kan udvikles anafylaksi hos patienter:

- med ikke-detekterbart IgA, som har anti-IgA-antistoffer
- som tolererede tidligere behandling med humant normalt immunglobulin

I tilfælde af shock skal medicinsk standardbehandling for shock implementeres.

## Tromboemboli

Der er klinisk bevis for en sammenhæng mellem indgivelse af IVIg og tromboemboliske episoder såsom myokardieinfarkt, hjerneblødning (inkl. apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som menes at hænge sammen med en relativ forøgelse af blodviskositeten grundet den høje tilførsel af immunglobulin til patienter i risikogruppen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination og infusion af IVIg til adipøse patienter, patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske episoder (fx høj alder, hypertension, diabetes mellitus eller tidligere vaskulære sygdomme eller tromboemboliske episoder, patienter med erhvervet eller medfødt trombofili, patienter med længerevarende immobilisering, patienter med svær hypovolæmi samt patienter med sygdomme, der øger blodviskositeten).

Til patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

## Akut nyresvigt

Der er indberetninger om akut nyresvigt hos patienter i behandling med IVIg. I de fleste tilfælde er risikofaktorerne blevet identificeret: eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, adipositas, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametrene skal vurderes før infusion af IVIg, især hos patienter, der bedømmes til at have en muligt forhøjet risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen med passende intervaller. Til patienter med risiko for akut nyresvigt bør IVIg-præparater gives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis. I tilfælde af nedsat nyrefunktion skal seponering af IVIg overvejes.

Indberetninger om nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er blevet forbundet med brug af mange af de godkendte IVIg-præparater indeholdende forskellige hjælpestoffer som saccharose, glucose og maltose, men de, der indeholder saccharose som stabilisator, tegnede sig for en uforholdsmæssig stor andel af det samlede antal indberetninger. Hos risikopatienter kan det overvejes at anvende IVIg-præparater, der ikke indeholder disse hjælpestoffer. Flebogamma DIF indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose.

## Aseptisk menigitissyndrom (AMS)

AMS er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet opstår sædvanligvis inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Undersøgelse af cerebrospinalvæsken (CSF) er ofte positiv for pleocytose med op til adskillige tusinde celler pr. mm<sup>3</sup>, hovedsageligt forskellige typer granulocytter, og forhøjede proteinniveauer på op til adskillige hundrede mg/dl. AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høj dosis (2 g/kg).

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer, skal gennemgå en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser, for at udelukke andre årsager til meningitis.

Seponering af IVIg-behandlingen har resulteret i remission af AMS i løbet af adskillige dage uden sequelae.

## Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtype-antistoffer, der kan fungere som hæmolysiner og inducere *in vivo coating* af røde blodlegemer (RBC) med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombs test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling pga. øget RBC-sekvestrering. IVIg-modtagere skal monitoreres forkliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).



### Neutropeni/leukopeni

Et forbigående fald i neutrofil tal og/eller episoder med neutropeni, i nogle tilfælde svære, er blevet rapporteret efter behandling med IVIg. Dette opstod typisk i løbet af timer eller dage efter administration af IVIg og fortog sig spontant i løbet af 7 til 14 dage.

### Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der har fået IVIg, har der været nogle rapporter om akut ikke-kardiogen lungeødem [transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)]. TRALI er karakteriseret ved svær hypoksi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypertension. Symptomer på TRALI opstår typisk under eller inden for 6 timer efter en transfusion, ofte inden for 1-2 timer. Derfor skal IVIg-modtagerne overvåges for lungebivirkninger, og IVIg-infusionen skal straks stoppes i tilfælde af sådanne. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig intensiv behandling.

### Interferens med serologisk testning

Efter administration af immunglobulin kan en forbigående stigning i passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i falsk positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer til røde blodlegemers antigener, fx A, B, D, kan interferere med nogle serologiske test af røde blodlegemers antistoffer, fx direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs test).

### Stoffer, der kan overføres

Standardforholdsreglerne til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/eliminering af vira i fremstillingsproceduren. På trods af dette kan overførsel af smitstof ikke fuldstændig udelukkes, når der anvendes præparater fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også nye eller hidtil ukendte vira og andre patogener.

De implementerede forholdsregler anses for at være effektive mod kappebærende vira såsom humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) samt mod ikke-kappebærende hepatitis A- og parvovirus B19-vira.

Kliniske erfaringer tyder på, at hepatitis A eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner. Endvidere antages antistofindholdet at bidrage væsentligt til virussikkerhed.

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og præparatnavn, hver gang Flebogamma DIF gives til en patient, så man således registrerer forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 7,35 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 0,37 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

### Sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse tydede på, at infusion af Flebogamma DIF 100 mg/ml hyppigere var forbundet med potentielt relaterede bivirkninger end infusion af Flebogamma DIF 50 mg/ml (se pkt. 5.1).

### Pædiatrisk population

Monitorering af vitale parametre anbefales, når Flebogamma DIF administreres til pædiatriske patienter.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Vacciner med levende svækket virus

Behandling med immunglobulin kan svække virkningen af vacciner med levende svækket virus som fx mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder. Efter indgivelse af dette lægemiddel bør der gå mindst 3 måneder inden vaccination med vacciner indeholdende levende svækket virus. Virkningen af vacciner mod mæslinger kan være svækket i op til et år. Derfor bør antistofstatus kontrolleres hos patienter, der får vaccine mod mæslinger.

### Slyngediuretika

Undgå samtidig anvendelse af slyngediuretika.

### Pædiatrisk population

Interaktionerne nævnt for voksne forventes også at kunne forekomme hos børn.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Sikkerheden ved brugen af dette lægemiddel under graviditet er ikke påvist i kontrollerede kliniske forsøg. Der bør derfor udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder. IVIg-præparater er vist at krydse placenta, i stigende grad under tredje trimester. Kliniske erfaringer med immunglobuliner viser, at der ikke forventes skadelige virkninger på svangerskabet eller på fosteret og den nyfødte.

### Amning

Dette lægemiddels sikkerhed ved anvendelse til ammende mødre er ikke klarlagt i kontrollerede kliniske studier, og det bør derfor kun gives med forsigtighed til ammende mødre. Immunglobuliner udskilles i human mælk. Der forventes ingen negative virkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes.

### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Visse bivirkninger, der er forbundet med Flebogamma DIF, som fx svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil bivirkningerne er ophørt.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkninger forårsaget af humant normalt immunglobulin (efter faldende hyppighed) omfatter (se også pkt. 4.4):

- kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, ledsmerter, lavt blodtryk og moderate lændesmerter
- reversible hæmolytiske reaktioner, især hos patienter med blodtype A, B og AB, og (sjældent) hæmolytisk transfusionskrævende anæmi
- (sjældent) et pludseligt blodtryksfald og i isolerede tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har vist overfølsomhed ved tidligere administration

- (sjældent) forbigående kutane reaktioner (herunder kutan lupus erythematosus - hyppighed ukendt)
- (meget sjældent) tromboemboliske reaktioner, såsom myokardieinfarkt, apopleksi, lungeemboli, dyb venetrombose
- tilfælde af reversibel aseptisk meningitis
- tilfælde af forhøjede serumkreatinniveauer og/eller forekomst af akut nyresvigt
- tilfælde af transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Angående sikkerhedsinformation vedrørende stoffer, der kan overføres, henvises til pkt. 4.4.

#### Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Der er observeret stigning i hyppigheden af bivirkninger gennem de kliniske forsøg, som sandsynligvis var relateret til den øgede infusionshastighed (se pkt. 4.2).

Nedenstående tabel er sammenfattet i henhold til MedDRAs systemorganklasser (SOC og foretrukken betegnelse).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til følgende konvention:

- Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )
- Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )
- Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ )
- Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Kilde er sikkerhedsdatabasen fra kliniske studier og sikkerhedsstudier efter markedsføring hos i alt 160 patienter eksponeret for Flebogamma DIF 100 mg/ml (med i alt 915 infusioner)**

<b><u>MedDRA-systemorganklasse</u></b> <b><u>(SOC)</u></b>	<b><u>Bivirkning</u></b>	<b><u>Hyppighed</u></b> <b><u>pr.</u></b> <b><u>patient</u></b>	<b><u>Hyppighed</u></b> <b><u>pr.</u></b> <b><u>infusion</u></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Aseptisk meningitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Urinvejsinfektion	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Bicytopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Leukopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Rastløshed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet	Synkope	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Radikulopati	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig
	Rysten	Almindelig	Ikke almindelig
	Svimmelhe	Almindelig	Ikke almindelig
Øjne	Makulopati	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Sløret syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Conjunctivitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Fotofobi	Almindelig	Ikke almindelig

<b><u>MedDRA-systemorganklasse (SOC)</u></b>	<b><u>Bivirkning</u></b>	<b><u>Hyppighed pr. patient</u></b>	<b><u>Hyppighed pr. infusion</u></b>
Øre og labyrint	Vertigo	Almindelig	Ikke almindelig
	Ørepine	Ikke almindelig	
Hjert	Cyanose	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Takykardi	Almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Trombose	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Lymfødem	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hypertension	Almindelig	Ikke almindelig
	Diastolisk hypertension,	Almindelig	Ikke almindelig
	Systolisk hypertension	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hypotension	Almindelig	Almindelig
	Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Rødmen	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Epistaksis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Sinussmerter	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hostesyndrom i de øvre luftveje	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Tilstoppet næse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hvæsende vejrtrækning	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig	Ikke almindelig
	Hæmatemese	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Opkastning	Almindelig	Almindelig
	Smerter i den øverste del af maven	Almindelig	Ikke almindelig
	Mavesmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Ubehag i maven	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Abdominal udspiling	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Flatulens	Almindelig	Ikke almindelig
	Mundtørhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Ekkymose	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Purpura	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Pruritus	Almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig	Ikke almindelig
	Erytem	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Palmar erytem	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Akne	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Alopeci	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Myalgi	Almindelig	Almindelig
	Rygsmerter	Almindelig	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Smerter i lemmer	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskuloskeletalt ubehag	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Utilpashed i lemmer	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskelkramper	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskelstramhed	Almindelig	Ikke almindelig

<b>MedDRA-systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed pr. patient</b>	<b>Hyppighed pr. infusion</b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenzalignende symptomer	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
	Brystsmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Ubehag i brystkassen	Almindelig	Ikke almindelig
	Perifert ødem	Almindelig	Ikke almindelig
	Kulderystelser	Almindelig	Almindelig
	Rystelser	Meget almindelig	Almindelig
	Utilpashed	Almindelig	Ikke almindelig
	Kuldefølelse	Almindelig	Ikke almindelig
	Træthed	Almindelig	Ikke almindelig
	Almen forringelse af det fysiske helbred	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Smerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Anspændthed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Reaktion på infusionsstedet	Almindelig	Ikke almindelig
	Erytem på infusionsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Smerter på infusionsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser	Fald i hæmoglobin	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Øget kropstemperatur	Almindelig	Almindelig
	Øget hjerterefrekvens	Almindelig	Ikke almindelig
	Stigning i blodtryk	Almindelig	Ikke almindelig
	Stigning i systolisk blodtryk	Almindelig	Ikke almindelig
	Fald i hjerterefrekvens	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Fald i diastolisk blodtryk	Almindelig	Ikke almindelig
	Fald i systolisk blodtryk	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Stigning i retikulocytaltal	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig	Ikke almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Ikke almindelig	Ikke almindelig

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger efter markedsføring, efter begge koncentrationer var godkendt, var brystsmerter, ansigtsrødme, blodtrykstigning og blodtryksfald, utilpashed, dyspnø, kvalme, opkastning, pyreksi, rygsmerter, hovedpine og kulderystelser.

### Pædiatrisk population

Sikkerhedsresultaterne for 4 pædiatriske patienter ( $\leq 17$  år), der var inkluderet i PID-studiet, samt resultaterne for de 13 børn (i alderen 3 til 16 år), der var inkluderet i ITP-studiet, blev evalueret. Det blev observeret, at hovedpine, kulderystelser, pyreksi, kvalme, opkastning, hypotension, øget puls og rygsmerter var hyppigere hos børn end hos voksne. Cyanose blev rapporteret hos ét barn, men ikke hos voksne. Vurdering af vitale tegn i kliniske studier hos den pædiatriske population indikerede ikke noget mønster for klinisk relevante forskelle.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosis kan medføre væske-overload og hyperviskositet, især hos patienter i risikogruppen, herunder spædbørn, ældre patienter eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Information om overdosering hos børn er ikke blevet fastlagt med Flebogamma DIF. Som hos den voksne population kan overdosering imidlertid medføre væske-overload og hyperviskositet som ved ethvert andet intravenøst immunglobulin.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod smitstoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer hos normalbefolkningen. Det fremstilles normalt ud fra plasma poolen af mindst 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-underklasser er omtrent proportional med fordelingen i naturligt humant plasma.

Tilstrækkelige doser af dette lægemiddel kan bringe unormalt lave niveauer af immunglobulin G tilbage til normalt niveau.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men omfatter immunmodulerende virkning.

Der er udført tre kliniske forsøg med Flebogamma DIF, et vedrørende substitutionsterapi til patienter med primær immundefekt (med både voksne og børn over 6 år) og to vedrørende immunmodulation, hos patienter med idiopatisk trombocytopenisk purpura (ét med voksne patienter og et andet med både voksne og børn i alderen 3-16 år).

I et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse, der omfattede 66 patienter, udviste Flebogamma DIF 100 mg/ml en større hyppighed (18,46 %, n=24/130) af infusioner forbundet med potentielt relaterede bivirkninger end Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). Imidlertid havde en forsøgsperson, der fik Flebogamma DIF 100 mg/ml, lette episoder med hovedpine under alle infusioner, og en anden patient havde 2 episoder med pyreksi under 2 infusioner. Det er værd at tage med i betragtning, at disse 2 forsøgspersoner bidrog til den større hyppighed af infusioner med reaktioner i denne gruppe. Der var ingen andre forsøgspersoner i de to grupper, der havde mere end 1 infusion med bivirkninger.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Efter intravenøs administration af humant normalt immunglobulin opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed i recipientens kredsløb.

#### Fordeling

Det fordeler sig relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske, og efter 3-5 dage opnås ligevægt mellem det intra- og det ekstravaskulære rum.

#### Elimination

Flebogamma DIF 100 mg/ml har en halveringstid på 34-37 dage. Halveringstiden kan variere fra patient til patient, især ved primær immundefekt.

IgG- og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det reticuloendoteliale system.

## Pædiatrisk population

Der forventes ingen forskelle i de farmakokinetiske egenskaber hos den pædiatriske population.

## Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger (se referencer)

Der er ikke udført kliniske studier hos modtagelige patienter vedrørende

*Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger.*

Flebogamma DIF 100 mg/ml opfylder den minimale grænseværdi for specifikation af mæslingeantistofpotensen på 0,36 x standarden fra Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Doseringen er baseret på farmakokinetiske beregninger, der tager højde for legemsvægt, blodvolumen og immunglobulins halveringstid. Disse beregninger forudsiger en:

- Serumbtiter efter 13,5 dage = 270 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg). Det giver en sikkerhedsmargin på mere end det dobbelte af WHO's beskyttende titer på 120 mIE/l
- Serumbtiter efter 22 dage ( $T_{1/2}$ ) = 180 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg)
- Serumbtiter efter 22 dage ( $T_{1/2}$ ) = 238,5 mIE/ml (dosis: 0,53 g/kg – præeksponeringsprofylakse)

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er udført enkeltdosis-toksicitetsforsøg på rotter og mus. Sikkerheden ved Flebogamma DIF understøttes af, at der i de ikke-kliniske studier med Flebogamma DIF i doser på op til 2500 mg/kg legemsvægt ikke konstateredes mortalitet eller bekræftet relevante bivirkninger i åndedrætsorganer, kredsløb og centralnervesystem hos de behandlede dyr.

Flerdosis-toksicitetsforsøg samt studier vedrørende embryoføtal toksicitet kan ikke udføres grundet tilførsel af og interferens med antistoffer. Lægemidlets virkning på den nyfødtes immunsystem er ikke blevet undersøgt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

D-sorbitol

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller med andre IVIg-præparater.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml, 100 ml eller 200 ml opløsning i hætteglas (type II-glas) med prop (klorbutyl-gummi).

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Produktet bør have stuetemperatur (maksimalt 30 °C) før brug.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul. Opløsninger, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/404/006-008

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2007

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2017

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MD/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (0,5 g)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg), hvoraf mindst 97 % er IgG.

0,5 g / 10 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

D-sorbitol, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/404/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE EMBALLAGE** (2,5 g, 5 g, 10 g og 20 g)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg), hvoraf mindst 97 % er IgG.  
Det maksimale indhold af IgA er 50 mikrogram/ml.  
2,5 g / 50 ml  
5 g / 100 ml  
10 g / 200 ml  
20 g / 400 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

D-sorbitol, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLASSETS ETIKET (5 g, 10 g og 20 g)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 50 mg humant normalt immunglobulin (IVIg), hvoraf mindst 97 % er IgG.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

D-sorbitol, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning.

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Træk her til ophængning.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLASSETS ETIKET (0,5 g og 2,5 g)****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)  
Til intravenøs anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,5 g / 10 ml  
2,5 g / 50 ml

**6. ANDET**

Træk her for ophængning.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON** (5 g, 10 g og 20 g)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 100 mg humant normalt immunglobulin (IVIg), hvoraf mindst 97 % er IgG.  
Det maksimale indhold af IgA er 100 mikrogram/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

D-sorbitol, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLASSETS ETIKET (5 g)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER****3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

5 g / 50 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Træk her for ophængning.  
Til intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HÆTTEGLASSETS ETIKET (10 g og 20 g)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flebogamma DIF (IVIg) 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning.  
Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml indeholder 100 mg af humant, normalt immunglobulin (IVIg), hvoraf mindst 97 % er IgG.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

D-sorbitol, vand til injektioner.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

10 g/100 ml

20 g/200 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Træk her for ophængning  
Til intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Flebogamma DIF 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Flebogamma DIF til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flebogamma DIF
3. Sådan skal du bruge Flebogamma DIF
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF indeholder humant normalt immunglobulin, højoprenset, protein, der er ekstraheret fra humant plasma (en del af blodet fra donorer). Dette lægemiddel tilhører gruppen af lægemidler kaldet intravenøse immunglobuliner. De anvendes til at behandle tilstande, hvor kroppens forsvarssystem mod sygdomme ikke fungerer korrekt.

##### **Hvad anvendes Flebogamma DIF til**

Behandling af voksne, børn og unge (2-18 år), der ikke har tilstrækkeligt med antistoffer (Flebogamma DIF anvendes som substitutionsterapi). Der er to grupper:

- Patienter med primært immundefektsyndrom (PID), en medfødt mangel på antistoffer (gruppe 1)
- Patienter med sekundært immundefektsyndrom (SID) med svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten **påvist specifikt antistofsvigt (PSAF)\*** eller serum-IgG-niveau på <4 g/l (gruppe 2)

\*PSAF= opnåede ikke mindst en fordobling i IgG-antistoftiter over for pneumokok-polysaccharid og polypeptid-antigen vacciner.

Behandling af modtagelige voksne, børn og unge (2 - 18 år), for hvem aktiv vaccination mod mæslinger ikke er indiceret eller frarådes.

Behandling af voksne, børn og unge (2-18 år) med visse autoimmune sygdomme (immunmodulation). Der er fem grupper:

- Primær immun trombocytopeni (ITP), en tilstand hvor antallet af blodplader er stærkt nedsat. Blodplader spiller en vigtig rolle for blodets evne til at størkne, og et lavt antal kan medføre uønskede blødninger og blå mærker. Produktet anvendes også til patienter med høj risiko for blødning eller før en operation for at korrigere antallet af blodplader.

- Guillain-Barrés syndrom, hvor immunsystemet beskadiger nerverne og forhindrer dem i at fungere korrekt.
- Kawasaki syndrom (i dette tilfælde sammen med behandling med acetylsalicylsyre), en sygdom hos børn, hvor blodkarrene (arterierne) i kroppen bliver forstørrede
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), en sjælden og tiltagende sygdom, der forårsager svaghed, følelsesløshed, smerter og træthed i lemmerne.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN), en sjælden sygdom, der forårsager en langsom, tiltagende, asymmetrisk svaghed i lemmerne uden sensorisk tab.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flebogamma DIF**

### **Brug ikke Flebogamma DIF**

- Hvis du er allergisk over for humant normalt immunglobulin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Flebogamma DIF (angivet i punkt 6).
- Hvis du ikke har tilstrækkeligt immunglobulin af typen IgA i blodet eller har udviklet IgA-antistoffer.
- Hvis du har fructoseintolerans, en ret sjælden genetisk tilstand, hvor enzymet til nedbrydning af fructose ikke produceres. Hos spædbørn og småbørn (i alderen 0-2 år) er arvelig fructoseintolerans ikke nødvendigvis diagnosticeret endnu og kan være letal, hvorfor de ikke må få dette lægemiddel (se særlige advarsler om indholdsstoffer i slutningen af dette punkt).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Flebogamma DIF.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere:

- ved høj infusionshastighed
- hvis du får Flebogamma DIF for første gang, eller der er skiftet til dette fra et andet humant normalt immunglobulin (IVIg)-produkt, eller der er gået lang tid siden din sidste infusion (fx flere uger). Du vil blive nøje overvåget i en time efter infusionen for at opdage eventuelle bivirkninger.

Allergiske reaktioner er sjældne. De kan især optræde, hvis du ikke har nok immunglobulin af typen IgA i blodet eller har udviklet antistoffer mod IgA.

### Patienter med allerede eksisterende risikofaktorer

Fortæl det til din læge, hvis du lider af andre tilstande og/eller sygdomme, da kontrol er nødvendig hos patienter med risikofaktorer for trombotiske hændelser (dannelse af blodpropper i blodet). Du skal især fortælle det til din læge, hvis du har:

- diabetes
- for højt blodtryk
- tidligere karsygdom eller blodprop
- overvægt
- nedsat blodmængde
- sygdomme, som øger blodets viskositet (tykkelse)
- alder over 65 år.

### Patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis du har en nyresygdom, og du får Flebogamma DIF for første gang, kan du få problemer med dine nyrer.

Lægen vil overveje dine risikofaktorer og tage forholdsregler, såsom nedsættelse af infusionshastigheden eller ophør af behandlingen.

### Indvirkning på blodprøver

Når du har fået Flebogamma DIF, kan resultaterne af visse blodanalyser (serologiske test) blive forstyrret i et stykke tid. Hvis du får taget blodprøver, efter at du har modtaget Flebogamma DIF, skal du fortælle bioanalytikerens eller lægen, at du har fået dette lægemiddel.

### Særlige advarsler angående sikkerhed

Når man fremstiller lægemidler ud fra blod eller plasma fra mennesker, tager man flere forholdsregler for at forhindre overførsel af smitte til patienter. Disse forholdsregler omfatter:

- omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre udelukkelse af smittebærere.
- test af hver enkelt bloddonation og plasmagrube for tegn på virus/infektioner.
- inklusion af trin ved behandling af blodet eller plasmaet, der kan inaktivere eller fjerne vira.

På trods af dette kan overførsel af smitte ikke fuldstændig udelukkes, når der anvendes lægemidler fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker. Dette gælder også nye eller hidtil ukendte vira og andre typer infektioner.

De forholdsregler, der tages, anses for at være effektive mod forskellige vira såsom hiv, hepatitis B og hepatitis C samt mod vira som hepatitis A og parvovirus B19.

Immunglobuliner er ikke blevet kædet sammen med hepatitis A- eller parvovirus B19-infektioner, sandsynligvis fordi antistofferne mod dem i produktet virker beskyttende.

Det anbefales kraftigt at notere lægemidlets batchnummer og navn (angivet på etiketten og kartonen efter Lot), hver gang du får en dosis Flebogamma DIF, så du får et register over de anvendte batcher.

### **Børn og unge**

Vitale tegn (legemstemperatur, blodtryk, puls og vejrtrækning) skal observeres under infusionen af Flebogamma DIF.

### **Brug af anden medicin sammen med Flebogamma DIF**

- Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.
- Indvirkning på vacciner: Flebogamma DIF kan svække virkningen af visse typer vacciner (levende svækkede virusvacciner). I tilfælde af røde hunde, fåresyge og skoldkopper skal der gå en periode på op til 3 måneder efter denne medicin gives og før disse vacciner administreres. I tilfælde af mæslinger er perioden op til 1 år.
- Du bør undgå samtidig brug af lægemidler med vanddrivende virkning (slyngediuretika) under behandlingen med Flebogamma DIF.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Patienter kan opleve reaktioner (fx svimmelhed eller kvalme) i løbet af behandlingen, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **Flebogamma DIF indeholder sorbitol**

**Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.**

**Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.**

## **Flebogamma DIF indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 7,35 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. 100 ml, svarende til 0,37 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan skal du bruge Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF gives ved indsprøjtning i venerne (intravenøs administration). Du kan gøre det selv, hvis du er blevet grundigt instrueret af hospitalspersonalet eller en sundhedsperson. Du skal klargøre infusionen på præcis den måde, du har fået vist af hospitalspersonalet, så der ikke kommer bakterier ind. Du må aldrig udføre infusionen alene. Der skal altid være en sundhedsperson til stede, der har erfaring med lægemiddelforberedelse, indlæggelse af kanyler, administration og overvågning af bivirkninger.

Den dosis, som du skal have, afhænger af din sygdom og kropsvægt og vil blive fastsat af lægen (se punktet "Oplysninger til læger og sundhedspersonale" sidst i indlægssedlen).

I starten af infusionen får du tilført Flebogamma DIF med langsom hastighed (0,01-0,02 ml/kg/min). Hvis du ikke føler ubehag eller får gener, kan lægen gradvist øge infusionshastigheden (op til 0,1 ml/kg/min).

## **Brug til børn over 2 år**

Da dosis gives efter kropsvægt og efter den foreliggende tilstand, betragtes dosis til børn ikke som værende anderledes end den til voksne.

## **Hvis du har brugt for meget Flebogamma DIF**

Hvis du får mere Flebogamma DIF end du skal, kan din krop få tilført for meget væske. Dette kan især ske, hvis du er risikopatient, fx ældre eller har problemer med hjertet eller nyrerne. Kontakt straks din læge.

## Hvis du har glemt at bruge Flebogamma DIF

Underret straks din læge eller apoteket, og følg deres anvisninger.  
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I sjældne og isolerede tilfælde er følgende bivirkninger blevet indberettet for immunglobulin-præparater. **Søg lægehjælp uden forsinkelse, hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger under eller efter infusionen:**

- Et pludseligt blodtryksfald og i enkeltstående tilfælde anafylaktisk shock (hvor tegn blandt andet er udslæt, lavt blodtryk, hjertebanken, hvæsende vejrtrækning, hoste, nysen og vejrtrækningsbesvær), også selvom du ikke har vist overfølsomhed ved tidligere infusioner.
- Forbigående ikke-infektøs meningitis (hvor tegn er hovedpine, angst eller lysfølsomhed, nakkestivhed).
- Midlertidigt fald i antallet af røde blodlegemer i blodet (reversibel hæmolytisk anæmi/hæmolyse).
- Forbigående hudreaktioner (bivirkninger på huden).
- Et forhøjet indhold af serumkreatinin (en test, der måler nyrefunktionen) og/eller pludseligt nyresvigt (hvor tegn er lændesmerter, træthed, nedsat mængde urin).
- Blodprop-reaktioner såsom blodprop i hjertet (stramt bælte om brystet med en følelse af, at dit hjerte banker for hurtigt), slagtilfælde (muskelsvaghed i ansigt, arm eller ben, talebesvær eller problemer med at forstå andre, når de taler), blodprop i lungerne (stakåndethed, brystsmerte og træthed), blodprop i de dybtliggende vener (smerter og hævelse i et af lemmerne).
- Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI), der forårsager hypoksi (oxygenmangel), dyspnø (vejrtrækningsbesvær), takypnø (hurtig vejrtrækning), cyanose (mangel på oxygen i blodet), feber og hypotension (lavt blodtryk).

Andre bivirkninger:

**Almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 infusioner):**

- hovedpine
- øget kropstemperatur (feber)
- acceleration af hjerteaktivitet (takykardi)
- lavt blodtryk (hypotension)

**Ikke almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 infusioner):**

- bronkitis
- løbende næse (nasofaryngitis)
- svimmelhed (transportsyge)
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- stigning i blodtrykket
- hvæsende vejrtrækning
- produktiv hoste
- mavesmerter (herunder smerter i den øverste del af maven)
- diarré
- opkastning
- kvalme
- nældefeber
- kløe
- hududslæt



- rygsmerter
- muskelsmerter (myalgi)
- ledsmerter (artragi)
- rystelser (kulderystelser)
- smerter
- reaktion på injektionsstedet
- positiv Coombs test
- fald i blodtrykket

**Sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 infusioner):**

- overfølsomhed
- unormal adfærd
- migræne
- svingende blodtryk
- rødme
- hoste
- astma
- vejtrækningsbesvær (dyspnø)
- næseblod (epistaksis)
- ubehag i næsen
- smerter i strubehovedet (laryngeale smerter)
- kontaktdermatitis
- kraftig svedtendens (hyperhidrose)
- hududslæt
- muskelkramper
- nakkesmerter
- smerter i lemmerne
- urinretention
- kraftesløshed (asteni)
- brystsmerter
- reaktioner på infusionsstedet (rødmen af huden, blodudtrædning, betændelse, smerter)
- reaktioner på injektionsstedet (herunder ødem, smerter, kløe og hævelse på injektionsstedet)
- perifert ødem (hævelse)
- forhøjet alaninaminotransferase (levertransaminase)

**Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger**

Det blev observeret, at hovedpine, feber, øget puls og lavt blodtryk var hyppigere hos børn end hos voksne.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder bundfald.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Flebogamma DIF indeholder:**

- Aktivt stof: humant normalt immunglobulin (IVIg). 1 ml indeholder 50 mg humant normalt immunglobulin, hvoraf mindst 97 % er IgG.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder: 0,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 50 ml hætteglas indeholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 100 ml hætteglas indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 200 ml hætteglas indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert 400 ml hætteglas indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin

Andelen af de enkelte IgG-underklasser er ca. 66,6 % IgG<sub>1</sub>, 28,5 % IgG<sub>2</sub>, 2,7 % IgG<sub>3</sub> og 2,2 % IgG<sub>4</sub>. Lægemidlet indeholder spormængde af IgA (mindre end 50 mikrogram/ml).

- Øvrige indholdsstoffer: sorbitol og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 for yderligere oplysninger om indholdsstofferne).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Flebogamma DIF er en infusionsvæske, opløsning. Opløsningen er klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul.

Flebogamma DIF leveres i hætteglas med enten 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml og 20 g/400 ml.

Pakningsstørrelsen er 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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.  
Tηλ: +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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale (se punkt 3 for at få yderligere oplysninger):

**Dosering og administration**

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Der kan være behov for individuel dosering til den enkelte patient afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. De følgende doseringsregimer er vejledende.

Dosisanbefalingerne er opsummeret i nedenstående tabel:

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primære immundefektsyndromer	Startdosis: 0,4 – 0,8 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 0,2 – 0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Sekundære immundefekter	0,2 – 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
<u>Præ-/posteksponeringsprofilakse mod mæslinger</u>		
Posteksponeringsprofilakse hos modtagelige patienter	0,4 g/kg	Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage eventuelt gentaget én gang efter 2 uger for at påretholde serumniveauet af mæslingeantistoffer > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofilakse hos PID-/SID-patienter	0,4 g/kg	Foruden vedligeholdelsesbehandling indgivet som en ekstradosis inden for 6 dage efter eksponering

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
Præeksponeringsprofylakse hos PID-/SID-patienter	0,53 g/kg	Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg
<b>Immunmodulation:</b>		
Primær immun trombocytopeni	0,8 – 1 g/kg legemsvægt eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, gentages eventuelt én gang inden for 3 dage  i 2 - 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dage
Kawasakis syndrom	2 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk, inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 dage  hver 3. uge i delte doser over 1-2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt  eller  2 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 på hinanden følgende dage  hver 2. til 4. uge  hver 4. til 8. uge i delte doser over 2-5 dage

Flebogamma DIF skal infunderes intravenøst med en initial infusionshastighed på 0,01-0,02 ml/kg/minut i de første 30 minutter. Hvis patienten tåler dette, kan hastigheden øges gradvist til maksimalt 0,1 ml/kg/minut.

I et klinisk forsøg med kroniske ITP-patienter opnåedes en signifikant stigning i det mediane trombocytal (64.000/μl). Tallet nåede dog ikke op på normalt niveau.

#### *Pædiatrisk population*

Da doseringen for hver indikation gives efter kropsvægt og justeres efter det kliniske resultat af de ovennævnte tilstande, betragtes doseringen til børn ikke som anderledes end doseringen til voksne.

#### **Uforlideligheder**

Flebogamma DIF må ikke blandes med andre lægemidler eller intravenøse væsker. Det skal infunderes gennem en separat infusionsslange.

## **Særlige forsigtighedsregler**

### **Sorbitol**

**Må ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.**

**Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.**

**Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.**

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og præparatnavn, hver gang Flebogamma DIF gives til en patient, så man således registrerer forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

### **Regler for håndtering og bortskaffelse**

Produktet bør have stuetemperatur (maksimalt 30 °C) før brug.

Opløsningen bør være klar eller let opaliserende. Brug ikke Flebogamma DIF, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder bundfald.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Flebogamma DIF 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning Humant normalt immunglobulin (IVIg)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Flebogamma DIF til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flebogamma DIF
3. Sådan skal du bruge Flebogamma DIF
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF indeholder humant normalt immunglobulin, højoprenset, protein, der er ekstraheret fra humant plasma (en del af blodet fra donorer). Dette lægemiddel tilhører gruppen af lægemidler, kaldet intravenøse immunglobuliner. De anvendes til at behandle tilstande, hvor kroppens forsvarssystem mod sygdomme ikke fungerer korrekt.

##### **Hvad anvendes Flebogamma DIF til**

Behandling af voksne, børn og unge (2-18 år), der ikke har tilstrækkeligt med antistoffer (Flebogamma DIF anvendes som substitutionsterapi). Der er to grupper:

- Patienter med primært immundefektsyndrom (PID), en medfødt mangel på antistoffer (gruppe 1)
- Patienter med sekundært immundefektsyndrom (SID) med svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten **påvist specifikt antistofsvigt (PSAF)\*** eller serum-IgG-niveau på <4 g/l (gruppe 2)

\*PSAF= opnåede ikke mindst en fordobling i IgG-antistoftiter over for pneumokok-polysaccharid og polypeptid-antigen vacciner.

Behandling af modtagelige voksne, børn og unge (2 - 18 år), for hvem aktiv vaccination mod mæslinger ikke er indiceret eller frarådes.

Behandling af voksne, børn og unge (2-18 år) med visse autoimmune sygdomme (immunmodulation). Der er fem grupper:

- Primær immun trombocytopeni (ITP), en tilstand hvor antallet af blodplader er stærkt nedsat. Blodplader spiller en vigtig rolle for blodets evne til at størkne, og et lavt antal kan medføre uønskede blødninger og blå mærker. Produktet anvendes også til patienter med høj risiko for blødning eller før en operation for at korrigere antallet af blodplader.

- Guillain-Barrés syndrom, hvor immunsystemet beskadiger nerverne og forhindrer dem i at fungere korrekt.
- Kawasaki syndrom (i dette tilfælde sammen med behandling med acetylsalicylsyre), en sygdom hos børn, hvor blodkarrene (arterierne) i kroppen bliver forstørrede.
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), en sjælden og tiltagende sygdom, der forårsager svaghed, følelsesløshed, smerter og træthed i lemmerne.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN), en sjælden sygdom, der forårsager en langsom, tiltagende, asymmetrisk svaghed uden sensorisk tab.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flebogamma DIF**

### **Brug ikke Flebogamma DIF**

- Hvis du er allergisk over for humant normalt immunglobulin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Flebogamma DIF (angivet i punkt 6).
- Hvis du ikke har tilstrækkeligt immunglobulin af typen IgA i blodet eller har udviklet IgA-antistoffer.
- Hvis du har fructoseintolerans, en ret sjælden genetisk tilstand, hvor enzymet til nedbrydning af fructose ikke produceres. Hos spædbørn og småbørn (i alderen 0-2 år) er arvelig fructoseintolerans ikke nødvendigvis diagnosticeret endnu og kan være letal, hvorfor de ikke må få dette lægemiddel (se særlige advarsler om indholdsstoffer i slutningen af dette punkt).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Flebogamma DIF.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere:

- ved høj infusionshastighed
- hvis du får Flebogamma DIF for første gang, eller der er skiftet til dette fra et andet humant normalt immunglobulin (IVIg)-produkt, eller der er gået lang tid siden din sidste infusion (fx flere uger). Du vil blive nøje overvåget i en time efter infusionen for at opdage eventuelle bivirkninger.

Allergiske reaktioner er sjældne. De kan især optræde, hvis du ikke har nok immunglobulin af typen IgA i blodet eller har udviklet antistoffer mod IgA.

### Patienter med allerede eksisterende risikofaktorer

Fortæl det til din læge, hvis du lider af andre tilstande og/eller sygdomme, da kontrol er nødvendig hos patienter med risikofaktorer for trombotiske hændelser (dannelse af blodpropper i blodet). Du skal især fortælle det til din læge, hvis du har:

- diabetes
- for højt blodtryk
- tidligere karsygdom eller blodprop
- overvægt
- nedsat blodmængde
- sygdomme, som øger blodets viskositet (tykkelse)
- alder over 65 år

### Patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis du har en nyresygdom, og du får Flebogamma DIF for første gang, kan du få problemer med dine nyrer.

Lægen vil overveje dine risikofaktorer og tage forholdsregler, såsom nedsættelse af infusionshastigheden eller ophør af behandlingen.

### Indvirkning på blodprøver

Når du har fået Flebogamma DIF, kan resultaterne af visse blodanalyser (serologiske test) blive påvirket i et stykke tid. Hvis du får taget blodprøver, efter at du har fået Flebogamma DIF, skal du fortælle bioanalytikerens eller lægen, at du har fået dette lægemiddel.

### Særlige advarsler angående sikkerhed

Når man fremstiller lægemidler ud fra blod eller plasma fra mennesker, tager man flere forholdsregler for at forhindre overførsel af smitte til patienter. Disse forholdsregler omfatter:

- omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre udelukkelse af smittebærere.
- test af hver enkelt bloddonation og plasmagrube for tegn på virus/infektioner.
- inklusion af trin ved behandling af blodet eller plasmaet, , der kan inaktivere eller fjerne vira.

På trods af dette kan overførsel af smitte ikke fuldstændig udelukkes, når der anvendes lægemidler fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker. Dette gælder også nye eller hidtil ukendte vira og andre typer infektioner.

De forholdsregler, der tages, anses for at være effektive mod forskellige vira såsom hiv, hepatitis B og hepatitis C samt mod vira som hepatitis A og parvovirus B19.

Immunglobuliner er ikke blevet kædet sammen med hepatitis A- eller parvovirus B19-infektioner, sandsynligvis fordi antistofferne mod dem i produktet virker beskyttende.

Det anbefales kraftigt at notere lægemidlets batchnummer og navn (angivet på etiketten og kartonen efter Lot), hver gang du får en dosis Flebogamma DIF, så du får et register over de anvendte batcher.

### **Børn og unge**

Vitale tegn (legemstemperatur, blodtryk, puls og vejrtrækning) skal observeres under infusionen af Flebogamma DIF.

### **Brug af anden medicin sammen med Flebogamma DIF**

- Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.
- Indvirkning på vacciner: Flebogamma DIF kan svække virkningen af visse typer vacciner (levende svækkede virusvacciner). I tilfælde af røde hunde, fåresyge og skoldkopper skal der gå en periode på op til 3 måneder efter denne medicin gives og før disse vacciner administreres. I tilfælde af mæslinger er perioden op til 1 år.
- Du bør undgå samtidig brug af lægemidler med vanddrivende virkning (slyngediuretika) under behandlingen med Flebogamma DIF.



## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Patienter kan opleve reaktioner (fx svimmelhed eller kvalme) i løbet af behandlingen, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **Flebogamma DIF indeholder sorbitol**

**Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.**

**Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekrampe eller diarré.**

## **Flebogamma DIF indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 7,35 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. 100 ml, svarende til 0,37 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan skal du bruge Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF gives ved indsprøjtning i venerne (intravenøs administration). Du kan gøre det selv, hvis du er blevet grundigt instrueret af hospitalspersonalet eller en sundhedsperson. Du skal klargøre infusionen på præcis den måde, du har fået vist af hospitalspersonalet, så der ikke kommer bakterier ind. Du må aldrig udføre infusionen alene. Der skal altid være en sundhedsperson til stede, der har erfaring med lægemiddelforberedelse, indlæggelse af kanyler, administration og overvågning af bivirkninger.

Den dosis, som du skal have, afhænger af din sygdom og kropsvægt og vil blive fastsat af lægen (se punktet "Oplysninger til læger og sundhedspersonale" sidst i indlægssedlen).

I starten af infusionen får du tilført Flebogamma DIF med langsom hastighed (0,01 ml/kg/min). Hvis du ikke føler ubehag eller får gener, kan lægen gradvist øge infusionshastigheden (op til 0,08 ml/kg/min).

## **Brug til børn over 2 år**

Da dosis gives efter kropsvægt og efter den foreliggende tilstand, betragtes dosis til børn ikke som værende anderledes end den til voksne.

## **Hvis du har brugt for meget Flebogamma DIF**

Hvis du får mere Flebogamma DIF end du skal, kan din krop få tilført for meget væske. Dette kan især ske, hvis du er risikopatient, fx ældre eller har problemer med hjertet eller nyrerne. Kontakt straks din læge.

## **Hvis du har glemt at bruge Flebogamma DIF**

Underret straks din læge eller apoteket, og følg deres anvisninger.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I sjældne og isolerede tilfælde er følgende bivirkninger blevet indberettet for immunglobulin-præparater. **Søg lægehjælp uden forsinkelse, hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger under eller efter infusionen:**

- Et pludseligt blodtryksfald og i enkeltstående tilfælde anafylaktisk shock (hvor tegn blandt andet er udslæt, lavt blodtryk, hjertebanken, hvæsende vejrtrækning, hoste, nysen og vejrtrækningsbesvær), også selvom du ikke har vist overfølsomhed ved tidligere infusioner.
- Forbigående ikke-infektøs meningitis (hvor tegn er hovedpine, angst eller lysfølsomhed, nakkestivhed).
- Midlertidigt fald i antallet af røde blodlegemer i blodet (reversibel hæmolytisk anæmi/hæmolyse).
- Forbigående hudreaktioner (bivirkninger på huden).
- Et forhøjet indhold af serumkreatinin (en test, der måler nyrefunktionen) og/eller pludseligt nyresvigt (hvor tegn er lændesmerter, træthed, nedsat mængde urin).
- Blodprop-reaktioner såsom blodprop i hjertet (stramt bælte om brystet med en følelse af, at dit hjerte banker for hurtigt), slagtilfælde (muskelsvaghed i ansigt, arm eller ben, talebesvær eller problemer med at forstå andre, når de taler), blodprop i lungerne (stakåndethed, brystmerter og træthed), blodprop i de dybtliggende vener (smerter og hævelse i et af lemmerne).
- Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI), der forårsager hypoksi (oxygenmangel), dyspnø (vejrtrækningsbesvær), takypnø (hurtig vejrtrækning), cyanose (mangel på oxygen i blodet), feber og hypotension (lavt blodtryk).

Andre bivirkninger:

**Meget almindelig (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 infusioner):**

- hovedpine

**Almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 infusioner):**

- acceleration af hjerteaktivitet (takykardi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- øget kropstemperatur (feber)
- rystelser (kulderystelser)
- kvalme
- opkastning
- rygmerter
- muskelsmerter (myalgi)

**Ikke almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 infusioner):**

- overfølsomhed
- influenza
- svimmelhed (transportsyge)
- rysten (tremor)
- stærk følsomhed over for lys (fotofobi)
- svimmelhed (vertigo)
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- hvæsende vejrtrækning
- mavesmerter (herunder smerter i den øverste del af maven)
- diarré
- luft i maven (flatulens)

- kløe (pruritus)
- udslæt
- ubehag i lemmerne
- muskelkramper og muskelstramhed
- nakkesmerter
- smerter i lemmerne
- utilpashed i brystet/brystsmerter
- træthed
- kuldefølelse
- utilpashed
- perifert ødem (hævelse)
- øget hjerterefrekvens (puls)
- blå mærker
- urinvejsinfektion
- aseptisk meningitis (ikke-infektøs meningitis)
- fald i antal røde og hvide blodceller
- appetitløshed (anoreksi)
- søvnløshed (insomni)
- nakke- eller rygsmerter og andre symptomer såsom følelsesløshed, snurren og svaghed i arme eller ben (radikulært syndrom)
- midlertidig bevidstløshed (vasovagal synkope)
- øjenbetændelse (conjunctivitis)
- sygdom i macula i øjets nethinde (makulopati)
- sløret syn
- ørepine
- blålig misfarvning af huden (cyanose)
- blodtrykstigning eller blodtryksfald
- rødmen
- blodansamling (hæmatom)
- blodprop (trombose)
- lymfeødem
- vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- næseblod (epistaksis)
- næseflåd (for meget slim)
- bihulesmerter (sinusmerter)
- hostesyndrom i de øvre luftveje
- ubehag i maven og udspiling af maven
- mundtørhed
- opkastning af blod (hæmatemese)
- akne
- hårtab (alopeci)
- kraftig svedtendens (hyperhidrose)
- stor blodansamling (ekchymose)
- hudrødme (erytem)
- ledsmerter (artralgia)
- ubehag i muskler og led
- infusionsrelateret reaktion og reaktion på infusionsstedet (herunder rødme og smerter på infusionsstedet)
- følelse af anspændthed (nervøsitet)
- influenzalignende sygdom
- almen forringelse af det fysiske helbred
- nedsat hæmoglobin
- stigning i retikulocytaltallet
- fald i hjerterefrekvens (puls)

## Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Det blev observeret, at hovedpine, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning, lavt blodtryk, øget puls og rygsmerter var hyppigere hos børn end hos voksne. Cyanose (iltmangel i blodet) blev rapporteret hos et barn, men ikke hos voksne.

Risikoen for bivirkninger kan evt. reduceres, hvis der skiftes til Flebogamma DIF 50 mg/ml. Kontakt lægen, hvis du oplever en øget forekomst af bivirkninger.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder bundfald.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Flebogamma DIF indeholder:

- Aktivt stof: humant normalt immunglobulin (IVIg). 1 ml indeholder 100 mg humant normalt immunglobulin, hvoraf mindst 97 % er IgG.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert 100 ml hætteglas indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert 200 ml hætteglas indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin

Andelen af de enkelte IgG-underklasser er ca. 66,6 % IgG<sub>1</sub>, 27,9 % IgG<sub>2</sub>, 3,0 % IgG<sub>3</sub> og 2,5 % IgG<sub>4</sub>. Lægemidlet indeholder spormængde af IgA (mindre end 100 mikrogram/ml).

- Øvrige indholdsstoffer er sorbitol og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 for yderligere oplysninger om indholdsstofferne).

### Udseende og pakningsstørrelser

Flebogamma DIF er en infusionsvæske, opløsning. Opløsningen er klar eller let opaliserende samt farveløs eller lysegul.

Flebogamma DIF leveres i hætteglas med enten 5 g/50 ml, 10 g/100 ml og 20 g/200 ml.

Pakningsstørrelsen er 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**AT/BG/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

## Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale (se punkt 3 for at få yderligere oplysninger):

### Dosering og administration

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Der kan være behov for individuel dosering til den enkelte patient, afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. De følgende doseringsregimer er vejledende.

Dosisanbefalingerne er opsummeret i nedenstående tabel:

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
<u>Substitutionsterapi:</u>		
Primære immundefektsyndromer	Startdosis: 0,4 – 0,8 g/kg legemsvægt	

Indikation	Dosis	Infusionsfrekvens
	Vedligeholdelsesdosis: 0,2 – 0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Sekundære immundefekter	0,2 – 0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
<b>Præ-/posteksponeringsprofylakse mod mæslinger</b>		
Posteksponeringsprofylakse hos modtagelige patienter	0,4 g/kg	Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage eventuelt gentaget én gang efter 2 uger for at påretholde serumniveauet af mæslingeantistoffer > 240 mIE/ml
Posteksponeringsprofylakse hos PID-/SID-patienter	0,4 g/kg	Foruden vedligeholdelsesbehandling indgivet som en ekstradosis inden for 6 dage efter eksponering
<u>Præeksponeringsprofylakse</u> hos PID-/SID-patienter	0,53 g/kg	Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3. - 4. uge, bør denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg
<b>Immunmodulation:</b>		
Primær immun trombocytopeni	0,8 – 1 g/kg legemsvægt eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, gentages eventuelt én gang inden for 3 dage  i 2 - 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dage
Kawasakis syndrom	2 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk, inflammatorisk demyelinierende polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 dage  hver 3. uge i delte doser over 1-2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdosis: 2 g/kg legemsvægt  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt  eller 2 g/kg legemsvægt	i delte doser over 2-5 på hinanden følgende dage  hver 2. til 4. uge  hver 4. til 8. uge i delte doser over 2-5 dage

Flebogamma DIF skal infunderes intravenøst med en initial hastighed på 0,01 ml/kg/minut i de første 30 minutter. Hvis patienten tåler dette, øges til 0,02 ml/kg/min i de næste 30 minutter. Igen, hvis det tolereres, øges til 0,04 ml/kg/min i de næste 30 minutter. Hvis patienten tåler infusionen, kan

yderligere øgninger på 0,02 ml/kg/min foretages med 30-minutters intervaller op til maksimalt 0,08 ml/kg/min.

Det har været rapporteret, at frekvensen af bivirkninger i forbindelse med IVIg øges med infusionshastigheden. Infusionshastighederne under de initiale infusioner skal være langsomme. Hvis der ikke er nogen bivirkninger, kan infusionshastigheden for efterfølgende infusioner langsomt øges til den maksimale hastighed. For patienter, der oplever bivirkninger, er det tilrådeligt at reducere infusionshastigheden i efterfølgende infusioner og begrænse den maksimale hastighed til 0,04 ml/kg/min, eller indgive IVIg i en 5 % koncentration.

### *Pædiatrisk population*

Da doseringen for hver indikation gives efter kropsvægt og justeres efter det kliniske resultat af de ovennævnte tilstande, betragtes doseringen til børn ikke som anderledes end doseringen til voksne.

### **Uforligeligheder**

Flebogamma DIF må ikke blandes med andre lægemidler eller intravenøse væsker. Det skal infunderes gennem en separat infusionsslange.

### **Særlige forsigtighedsregler**

#### **Sorbitol**

**Må ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.**

**Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have hereditær fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.**

**Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.**

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og præparatnavn, hver gang Flebogamma DIF gives til en patient, så man således registrerer forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

### **Regler for håndtering og bortskaffelse**

Produktet bør have stuetemperatur (maksimalt 30 °C) før brug.

Opløsningen bør være klar eller let opaliserende. Brug ikke Flebogamma DIF, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller indeholder bundfald.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.