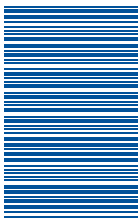


GRIFOLS

Rx Prescription drug

Flebogamma® 5% DIF

Solution for infusion



COMPOSITION:

Human normal immunoglobulin intravenous infusion (IVIg)
One ml contains: Human normal immunoglobulin 50 mg
Purity of at least 97% immunoglobulin G (IgG)

One vial of 50 ml contains: 2.5 g of human normal immunoglobulin
One vial of 100 ml contains: 5 g of human normal immunoglobulin
One vial of 200 ml contains: 10 g of human normal immunoglobulin
One vial of 400 ml contains: 20 g of human normal immunoglobulin

Distribution of the IgG subclasses (approx. values):

IgG₁ 66.6%
IgG₂ 28.5%
IgG₃ 2.7%
IgG₄ 2.2%

The maximum IgA content is 50 micrograms/ml.

Produced from the plasma of human donors.

Excipients: D-sorbitol, Water for injections

One ml contains 50 mg of D-Sorbitol.

PHARMACEUTICAL FORM:

Solution for intravenous infusion

The solution is clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow.

Flebogamma® 5% DIF is isotonic, with an osmolality from 240 to 370 mOsm/kg.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:

Pharmacotherapeutic group: Immune Sera and Immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration; ATC code: J06BA02

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1000 donors. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma.

Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated, but includes immunomodulatory effects. A significant increase in median platelet levels was achieved in a clinical trial in chronic ITP patients (64,000/µl) although it did not reach normal levels.

Two clinical trials were performed with Flebogamma® 5% DIF, one for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency both in adults and in children and another for immunomodulation in adults patients with immune thrombocytopenic purpura.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

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

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

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

Paediatric population

No differences of the pharmacokinetic properties are expected in the paediatric population.

THERAPEUTIC INDICATIONS:

Replacement therapy in adults, children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed.
- Hypogammaglobulinemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who failed to respond to pneumococcal immunisation.
- Hypogammaglobulinaemia in patients after allogenic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Replacement therapy in children and adolescents (0-18 years) in:

- Congenital AIDS with recurrent bacterial infections.

Immunomodulation in adults, children and adolescents (0-18 years) in:

- Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), in patients at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count.
- Guillain Barré syndrome.
- Kawasaki disease.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Posology:

The dose and posology is dependent on the indication.

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

Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes

The dose should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 4 - 6 g/l. Three to six months are required after the initiation of therapy for equilibration to occur. The recommended starting dose is 0.4 - 0.8 g/kg followed by at least 0.2 g/kg/month given in divided doses every three to four weeks.

The dose required to achieve a trough level of 6 g/l is of the order of 0.2 - 0.8 g/kg/month. The dose interval when steady state has been reached varies from 3 - 4 weeks.

Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of infection, it may be necessary to increase the dosage and aim for higher trough levels (>6 - 9 g/l).

Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed; hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation; children and adolescents with congenital AIDS and recurrent bacterial infections

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

Hypogammaglobulinaemia in patients after allogenic haematopoietic stem cell transplantation

The recommended dose is 0.2 - 0.4 g/kg every three to four weeks. The trough levels should be maintained above 5 g/l.

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

For the treatment of an acute episode, 0.8 - 1 g/kg on day one, which may be repeated once within 3 days, or 0.4 g/kg daily for two to five days. The treatment can be repeated if relapse occurs.

Guillain Barré syndrome

0.4 g/kg/day for 5 days.

Kawasaki disease

1.6 - 2.0 g/kg should be administered in divided doses over two to five days or 2.0 g/kg as a single dose. Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

The dose recommendations are summarised in the following table:

Indication	Dose	Frequency
Replacement therapy in primary immunodeficiency	- starting dose: 0.4 - 0.8 g/kg - thereafter: 0.2 - 0.8 g/kg	every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 4 - 6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 4 - 6 g/l
Children and adolescents with AIDS	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks
Hypogammaglobulinaemia (< 4 g/l) in patients after allogenic haematopoietic stem cell transplantation	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks
Immunomodulation: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	0.8 - 1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2 - 5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	1.6 - 2 g/kg or 2 g/kg	in several doses for 2 - 5 days in association with acetylsalicylic acid in one dose in association with acetylsalicylic acid
Paediatric population	See above	See above

Paediatric population

The safety and efficacy of Flebogamma® 5% DIF in children aged 0 to 18 years have not yet been established in clinical trials however 3 paediatric patients were included in the primary immunodeficiency study.

As the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions, the posology in children is not considered to be different to that of adults.

Method of administration:

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

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section Special warnings and precautions for use).

Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in very rare cases of immunoglobulin A (IgA) deficiency, when the patient has antibodies against IgA.

Hereditary fructose intolerance (see section Special warnings and precautions for use).

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:

Read carefully the instruction before use. For further information, please consult your doctor.

This drug is used upon doctor's prescription only.

Sorbitol

Each ml of this medicinal product contains 50 mg of sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance must not take this medicine.

In case of inadvertent application and suspicion of hereditary fructose intolerance the infusion has to be stopped immediately, normal glycaemia has to be re-established and organ function has to be stabilized by means of intensive care. Interferences with determination of blood glucose levels are not expected.

Paediatric population

In babies and young children hereditary fructose intolerance may not yet be diagnosed and may be fatal, thus, they should not receive this medicinal product.

Infusion rate

Certain severe adverse reactions to the medicinal product may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under section Posology and method of administration must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period.

Certain adverse reactions may occur more frequently:

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

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:

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

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped.

The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reactions.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

In all patients, IVIg administration requires:

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

Hypersensitivity

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

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

Thromboembolism

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

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

Acute renal failure

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

In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered.

While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVIg products, those containing sucrose as an excipient accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain sucrose may be considered. Flebogamma® 5% DIF does not contain sucrose.

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

Haemolytic anaemia

IVIg products can contain blood group antibodies which may act as haemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction (Coomb's test) and, rarely, haemolysis. Haemolytic anaemia can develop subsequent to IVIg therapy due to enhanced red blood cells (RBC) sequestration. IVIg recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis.

Interference with serological testing

After injection of immunoglobulin the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing.

Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell antibodies, for example the antiglobulin test (Coomb's test).

Transmissible agents

Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

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

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

USE IN PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy

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

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to the transfer of protective antibodies to the neonate.

Fertility

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions, such as dizziness, associated with Flebogamma® 5% DIF. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

UNDESIRABLE EFFECTS

Summary of the safety profile

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

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

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

Increase in serum creatinine level and/or acute renal failure have been observed.

Very rarely: Thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, deep vein thromboses.

Two multicenter clinical trials were performed, one of them in children and adults with primary immune deficiency and the second one in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura in acute phase. Forty-six patients were included in the first trial and 41 completed the study. They were followed during 1 year of treatment at a dose of 300 - 600 mg/kg every 3 to 4 weeks. A total of 20 patients were included in the second study. Patients received a total dose of 400 mg/kg body weight for 5 consecutive days and were followed for 3 months. Therefore, a total of 66 patients have been exposed to Flebogamma® 5% DIF and they have received 806 infusions. Data from both studies indicate a good tolerability of the product as incidence of adverse events was low and most of them were mild to moderate in intensity.

Of the 806 infusions administered in patients enrolled in both studies 10.8% (1-sided 95% CI upper bound = 12.9%) were associated with an adverse event suspected to be related to the product. No patients died, only 6 patients withdrew from the studies but none of them because of potentially related adverse events. Four patients experienced 8 serious adverse events that were considered not related to the study medicinal product. Pyrexia and headache were the most frequently reported adverse events potentially related to the medicinal product in both studies.

For safety with respect to transmissible agents, see section Special warnings and precautions for use.

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse drug reactions reported in the 2 trials by at least the 5% of the patients are summarised and categorised according to the MedDRA system organ class in the table below. Frequency has been determined using the following criteria:

- very common (≥1/10)
- common (≥1/100 to <1/10)
- uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
- rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
- very rare (<1/10,000)
- not known (cannot be estimated from the available data)

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing of seriousness.

System Organ Class	Body System Preferred Term	ADR frequency evaluation
Investigations	Coombs test positive, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic increased, body temperature increased	Uncommon
Nervous system disorder	Headache Dizziness	Common Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	Bronchitis, cough, wheezing	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain, abdominal pain upper	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria, rash pruritic, dermatitis contact	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorder	Back pain, arthralgia, myalgia, muscle cramp	Uncommon
Vascular disorders	Hypotension, hypertension, diastolic hypertension, blood pressure fluctuations	Uncommon
General disorders & administration site conditions	Pyrexia, injection site reaction Rigors, asthenia, pain, infusion site inflammation, injection site oedema, injection site pain, injection site pruritus, injection site swelling, migration of implant	Common Uncommon

Paediatric population

The safety results for 3 paediatric patients (those ≤ 16 years old) included in the PID study appeared to be generally similar to those for the overall patient population.

Inform your doctor of undesirable effects occurred during the use of drug.

INTERACTION:

Live attenuated virus vaccines

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

Paediatric population

It is expected that the same interactions than those mentioned for the adults may be presented by the paediatric population.

OVERDOSE:

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

Paediatric population

Information on overdose in children has not been established with Flebogamma® 5% DIF. However, as in adult population, overdose may lead to fluid overload and hyperviscosity as with any other intravenous immunoglobulins.

STORAGE:

Do not store above 30 °C. Do not freeze. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Do not use the medicine after the expiry date stated on the package.

SHELF LIFE:

2 years from manufacturing date. *Keep out of reach of children.*

PACKING SIZES:

Box of 1 glass vial contains 50 ml, 100 ml, 200 ml or 400 ml solution

MANUFACTURER:

Instituto Grifols, S.A.

Poligono Levante, Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

E-08150 Barcelona - Spain

GRIFOLS

Rx **Thuốc bán theo đơn.**

Flebogamma® 5% DIF

Dung dịch truyền tĩnh mạch

Thuốc bán theo đơn.

Thuốc bán theo đơn.

THÀNH PHẦN:
Globulin miễn dịch bình thường của người truyền tĩnh mạch (IgV)
Mỗi ml chứa:
Globulin miễn dịch bình thường của người50 mg
Độ tinh khiết ít nhất 97% globulin miễn dịch G (IgG)
Lọ 50 ml chứa: 2,5 g Globulin miễn dịch bình thường của người.
Lọ 100 ml chứa: 5 g Globulin miễn dịch bình thường của người.
Lọ 200 ml chứa: 10 g Globulin miễn dịch bình thường của người.
Lọ 400 ml chứa: 20 g Globulin miễn dịch bình thường của người.

Sự phân bố các nhóm IgG (giá trị tương đối)

IgG₁ 66,6%
IgG₂ 28,5%
IgG₃ 2,7%
IgG₄ 2,2%

Hàm lượng IgA lớn nhất là 50 µg/ml

Được sản xuất từ huyết tương của những người tình nguyện.

Tã được: D-sorbitol, Nước cất pha tiêm

Mỗi ml bao gồm 50 mg D-Sorbitol.

DANG BẢO CHẾ:

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Dùng dịch trong hoặc hơi trắng đục, không màu hoặc vàng nhạt.

Flebogamma® 5% DIF là dung dịch đẳng trương, với áp suất thẩm thấu 240 – 370 mOsm/kg.

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm tác dụng dược lý: Huyết thanh miễn dịch và Globulin miễn dịch: globulin miễn dịch bình thường của người, để truyền tĩnh mạch, mã ATC: J06BA02
Globulin miễn dịch bình thường của người chứa chủ yếu là globulin miễn dịch G (IgG) với một loạt các kháng thể chống lại tác nhân lây nhiễm.

Globulin miễn dịch bình thường của người chứa kháng thể IgG có trong dân số bình thường. Nó thường được sản xuất từ huyết tương gộp của không ít hơn 1000 người tình nguyện. Nó chứa một lượng globulin miễn dịch G của người rất cần đối với huyết tương tự nhiên của người.

Dùng đủ liều thuốc này có thể khôi phục mức globulin miễn dịch G thấp bất thường trở về mức bình thường.

Cơ chế hoạt động cho các chỉ định ngoài liều pháp thay thế còn chưa được làm sáng tỏ, nhưng có bao gồm tác dụng điều hòa miễn dịch.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân ban xuất huyết giảm tiểu cầu tư phát, lượng tiểu cầu trung bình đã tăng lên đáng kể (64,000/µl) tuy nhiên vẫn không đạt được mức bình thường.

Đã có hai thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với Flebogamma® 5% DIF, một thử nghiệm cho liều pháp thay thế trên bệnh nhân cả người lớn và trẻ em bị suy giảm miễn dịch tiên phát, và một thử nghiệm khác cho sự điều hòa miễn dịch ở người lớn bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi truyền tĩnh mạch, globulin miễn dịch bình thường xuất hiện hoàn toàn và tức thì trong tuần hoàn. Nó nhanh chóng phân bố một cách tương đối giữa huyết tương và dịch ngoài mạch, sau khoảng 3 – 5 ngày sẽ đạt được cân bằng giữa dịch trong và ngoài mạch. Thời gian bán thải của Flebogamma® 5% DIF là khoảng 30 – 32 ngày. Thời gian bán thải có thể khác nhau giữa các bệnh nhân, đặc biệt là ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch tiên phát.

IgG và phức hợp IgG được chia nhỏ trong các tế bào của hệ thống lưới nội mô.

Nhi khoa

Không có khác biệt nào về dược động học của thuốc khi dùng trong nhi khoa.

CHỈ ĐỊNH:

Liều pháp điều trị thay thế cho người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên (0–18 tuổi) trong các trường hợp:

- Hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát với suy giảm khả năng sản xuất kháng thể.
- Giảm gammaglobulin huyết và nhiễm khuẩn tái phát ở người bị bệnh bạch cầu lympho mãn tính, người sử dụng kháng sinh dự phòng không thành công.
- Giảm gammaglobulin huyết và nhiễm khuẩn tái phát ở bệnh nhân đa u tủy pha ổn định không đáp ứng chúng ngừa phế cầu.
- Giảm gammaglobulin huyết ở bệnh nhân sau di ghép tế bào gốc tạo máu.

Liều pháp điều trị thay thế cho trẻ em và thanh thiếu niên (0–18 tuổi) trong các trường hợp:

– AIDS bẩm sinh với nhiễm khuẩn tái phát.

Điều hòa miễn dịch ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên (0–18 tuổi) trong các trường hợp:

- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tư phát ở các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao hoặc trước khi phẫu thuật để điều chỉnh số lượng tiểu cầu
- Hội chứng Guillain Barré
- Bệnh Kawasaki.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng:

Liều dùng và cách dùng tùy thuộc từng chỉ định.

Trong các liều pháp thay thế, liều dùng cần được điều chỉnh theo từng cá nhân tùy thuộc vào dược động học và đáp ứng lâm sàng. Các phác đồ dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn.

Liều pháp điều trị thay thế trong hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát:

Liều để có thể đạt mức đầy của IgG (do trước lần truyền tiếp theo) ít nhất là 4 – 6 g/l. Thực hiện lần truyền tiếp theo sau 3 – 6 tháng kể từ khi điều trị lần đầu để đạt được sự cân bằng. Liều khởi đầu khuyến cáo là từ 0,4 – 0,8 g/kg, liều tiếp theo ít nhất là 0,2 g/kg/tháng mỗi 3 – 4 tuần.

Liều cần thiết để đạt mức đầy 6 g/l là từ 0,2 – 0,8 g/kg/tháng. Khoảng liều khi trạng thái ổn định đạt được thay đổi trong 3 – 4 tuần.

Mức đầy nên được đo và đánh giá kết hợp với tỷ lệ nhiễm trùng. Để giảm tỷ lệ nhiễm trùng có thể cần thiết tăng liều và hướng tới các mức đầy cao hơn (>6 – 9 g/l).

Giảm gammaglobulin huyết và nhiễm khuẩn tái phát ở người bị bệnh bạch cầu lympho mãn tính, người sử dụng kháng sinh dự phòng không thành công; Giảm gammaglobulin huyết và nhiễm khuẩn tái phát ở bệnh nhân đa u tủy pha ổn định không đáp ứng chúng ngừa phế cầu; trẻ em và thanh thiếu niên bị AIDS bẩm sinh và nhiễm khuẩn tái phát.

Liều khuyến cáo là 0,2 – 0,4 g/kg trong mỗi 3 – 4 tuần.

Giảm gammaglobulin huyết ở bệnh nhân sau di ghép tế bào gốc tạo máu:

Liều khuyến cáo là 0,2 – 0,4 g/kg trong mỗi 3 – 4 tuần. Mức đầy nên được duy trì trên 5 g/l.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tư phát:

Điều trị con cấp tính: 0,8 – 1 g/kg trong 1 ngày, có thể lặp lại một lần nữa trong vòng 3 ngày, hoặc 0,4 g/kg mỗi ngày trong 2 – 5 ngày. Việc điều trị có thể được lặp lại nếu xảy ra tái phát.

Hội chứng Guillain Barré:

0,4 g/kg/ngày trong 5 ngày.

Bệnh Kawasaki.

Nên dùng 1,6 – 2,0 g/kg, chia liều trong 2 – 5 ngày hoặc dùng một liều duy nhất 2,0 g/kg. Bệnh nhân nên được điều trị đồng thời với acid acetylsalicylic.

Các liều khuyến cáo được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Chỉ định	Liều	Tần số
Liều pháp điều trị thay thế trong hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát	Liều khởi đầu: 0,4 – 0,8 g/kg <p>Liều: 0,2 – 0,8 g/kg</p>	mỗi 3 – 4 tuần để đạt được mức đầy IgG ít nhất 4 – 6 g/l
Liều pháp điều trị thay thế trong hội chứng suy giảm miễn dịch thứ phát	0,2 – 0,4 g/kg	mỗi 3 – 4 tuần để đạt được mức đầy IgG ít nhất 4 – 6 g/l
Trẻ em và thanh thiếu niên bị nhiễm AIDS	0,2 – 0,4 g/kg	3 – 4 tuần
Giảm gammaglobulin huyết (<4 g/l) ở bệnh nhân sau di ghép tế bào gốc tạo máu	0,2 – 0,4 g/kg	3 – 4 tuần
Điều hòa miễn dịch:		
Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tư phát	0,8 – 1 g/kg hoặc	Dùng trong 1 ngày, có thể lặp lại 1 lần nữa trong vòng 3 ngày
	0,4 g/kg/ngày	Trong 2 – 5 ngày
Hội chứng Guillain Barré	0,4 g/kg/ngày	Trong 5 ngày
Bệnh Kawasaki	1,6 – 2 g/kg hoặc	Chia liều trong 2 – 5 ngày kết hợp với acid acetylsalicylic
	2 g/kg	một liều duy nhất kết hợp với acetylsalicylic acid
Nhi khoa	Xem ở trên	Xem ở trên

Sử dụng trong nhi khoa

Hiệu quả và tính an toàn của Flebogamma® 5% DIF ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác lập trong các thử nghiệm lâm sàng tuy nhiên có 3 bệnh nhi nằm trong số bệnh nhân được nghiên cứu về suy giảm miễn dịch tiên phát.

Liều lượng cho mỗi chỉ định được đưa ra dựa trên trong lượng cơ thể và điều chỉnh dựa trên các tiêu chí làm sáng của các điều kiện nêu trên, liều lượng cho trẻ em dường như không khác so với liều của người lớn.

Cách dùng:

Truyền tĩnh mạch Flebogamma® 5% DIF với tốc độ khởi đầu là 0,01 – 0,02 ml/kg/phút trong 30 phút đầu tiên. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng dần cho tốc độ truyền đến khi đạt liều tối đa 0,1 ml/kg/phút.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Quá mẫn với globulin miễn dịch của người, đặc biệt trong một số ít trường hợp thiếu hụt globulin miễn dịch A (IgA), khi bệnh nhân có kháng thể chống lại IgA.

Bệnh nhân không dung nạp Fructose di truyền (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Sorbitol

Mỗi ml của thuốc này chứa 50 mg sorbitol. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose không dùng thuốc này.

Trong trường hợp vô ý sử dụng và nghi ngờ có vấn đề về không dung nạp fructose di truyền, phải ngừng truyền ngay lập tức, phải tái lập lại mức glycaemia bình thường và ổn định chức năng cơ quan này bằng các phương pháp chăm sóc chuyên sâu.

Không dự tính được sự tác động của thuốc tới việc xác định mức đường huyết.

Nhi khoa

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vấn đề về không dung nạp fructose di truyền có thể chưa được chuẩn đoán và có thể gây tử vong, do đó không nên dùng thuốc này.

Tốc độ truyền:

Một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng khi dùng thuốc có thể liên quan đến tốc độ truyền. Cần theo dõi chặt chẽ tốc độ truyền như đã được khuyến cáo trong mục Liều lượng và cách dùng. Bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ và quan sát cẩn thận với bất kỳ triệu chứng nào trong suốt quá trình truyền.

Một số phản ứng bất lợi thường xảy ra:

- Trong trường hợp truyền với tốc độ nhanh
- Bệnh nhân giảm gammaglobulin huyết hoặc không có gammaglobulin huyết cùng hoặc không cùng với thiếu hụt IgA
- Bệnh nhân lần đầu tiên truyền globulin miễn dịch bình thường của người, hoặc trong 1 số trường hợp hiếm gặp, khi chuyển đổi loại globulin miễn dịch bình thường của người đang dùng hoặc lần truyền hiện tại cách xa lần truyền trước đó.

Có thể tránh được nguy cơ biến chứng bằng cách đảm bảo cho các bệnh nhân:

- không nhạy cảm với globulin miễn dịch bình thường của người bằng cách bắt đầu truyền thuốc từ từ với tốc độ khởi đầu 0,01 – 0,02 ml/kg/phút;
- được theo dõi cẩn thận đối với bất kỳ triệu chứng nào trong suốt thời gian truyền. Đặc biệt là cần phải theo dõi thời điểm bắt đầu truyền và những giờ đầu tiên sau khi bắt đầu truyền, để phát hiện các dấu hiệu bất lợi tiềm tàng trên các bệnh nhân chưa từng truyền globulin miễn dịch bình thường của người, bệnh nhân chuyển sang dùng sản phẩm IgV khác hoặc đã lâu không truyền IgV kể từ lần truyền trước đó. Cần quan sát tất cả các bệnh nhân ít nhất 20 phút sau khi truyền dịch.

Trong trường hợp có phản ứng bất lợi, phải giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền dịch. Việc điều trị cần phải phụ thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi.

Trong trường hợp sốc, cần thực hiện các biện pháp chuẩn để chống sốc.

Các yêu cầu đối với bệnh nhân khi truyền IgV:

- Phải được cung cấp đủ nước trước khi bắt đầu truyền IgV.
- Theo dõi lượng nước tiểu.
- Theo dõi nồng độ Creatinine huyết thanh.
- Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu quai.

Mẫn cảm:

Hiếm gặp các phản ứng quá mẫn thực thụ, chúng chỉ xảy ra trong 1 số rất ít trường hợp thiếu hụt IgA kèm theo kháng thể anti-IgA.

Hiếm khi globulin miễn dịch bình thường của người gây giảm huyết áp bằng phản ứng quá mẫn, ngay cả với bệnh nhân trước đó đã truyền globulin miễn dịch bình thường của người.

Nghẽn mạch huyết khối

Đã có các bằng chứng lâm sàng cho thấy sự liên quan giữa việc tiêm tĩnh mạch (IV) globulin miễn dịch bình thường của người và các biến cố của huyết khối- nghẽn mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu mà được giá định là liên quan đến một sự gia tăng tương đối trong độ nhớt máu khi truyền một lượng lớn globulin miễn dịch ở những bệnh nhân có nguy cơ. Căn thân trong khi kê đơn và truyền tĩnh mạch IgV cho bệnh nhân béo phì và các bệnh nhân mà trước đó đã tồn tại các yếu tố nguy cơ của biến cố về huyết khối (ví dụ như tuổi cao, cao huyết áp, đái tháo đường và có tiền sử của bệnh mạch máu hoặc giai đoạn huyết khối), bệnh nhân bị chứng ư huyết khối mạc phổi hoặc di truyền, bệnh nhân nằm bất động lâu ngày, bệnh nhân bị giảm lưu lượng máu trầm trọng và các bệnh nhân bị tăng độ nhớt máu).

Ở các bệnh nhân có nguy cơ bị phản ứng phụ của huyết khối- nghẽn mạch, nên truyền các sản phẩm globulin miễn dịch với liều và tốc độ thấp nhất có thể.

Suy thận cấp:

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh nhân bị suy thận cấp tính khi truyền globulin miễn dịch. Trong đa số các trường hợp, các yếu tố nguy cơ đã được phát hiện như thiếu năng thận đã tồn tại từ trước đó, đái tháo đường, giảm dung lượng máu, thừa cân, sử dụng đồng thời với các thuốc có tính độc hại với thận hoặc trên 65 tuổi.

Đối với bệnh nhân suy thận, nên cân nhắc ngừng truyền IgV.

Đã có các báo cáo về rối loạn chức năng thận và suy thận cấp tính liên quan tới việc sử dụng các sản phẩm IgV chứa tá được là sucrose với một tỷ lệ rất nhỏ không đáng kể. Ở các bệnh nhân có nguy cơ, nên cân nhắc việc sử dụng các sản phẩm IgV mà không chứa sucrose. Flebogamma® 5% DIF không chứa sucrose.

Ở các bệnh nhân có nguy cơ bị suy thận cấp, nên truyền các sản phẩm globulin miễn dịch với liều và tốc độ thấp nhất có thể.

Thiếu máu tán huyết

Các sản phẩm IgV có thể chứa kháng thể miễn dịch nhóm máu mà hoạt động như là chất tiêu máu và tạo ra một lớp bao phủ lên các tế bào máu đỏ trong cơ thể với globulin miễn dịch, gây ra phản ứng kháng globulin dương tính rõ rệt (thử nghiệm Coomb) và hiếm khi gây tán huyết. Khi truyền IgV, thiếu máu tán huyết có thể xảy ra liên tiếp do sự có lập các tế bào máu đỏ được tăng cường. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của sự tan huyết trên các bệnh nhân truyền IgV.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm huyết thanh học

Sau khi tiêm globulin miễn dịch, sự gia tăng tạm thời của các kháng thể vẫn chuyển thu động khác nhau trong máu của bệnh nhân có thể dẫn đến sai lệch kết quả tích cực trong các xét nghiệm huyết thanh học.

Sự truyền thu động của các kháng thể lên kháng nguyên hồng cầu, ví dụ: A, B, D, có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm huyết thanh học như xét nghiệm kháng globulin (xét nghiệm Coomb).

Các tác nhân dẫn truyền

Các biện pháp chuẩn để ngăn chặn nhiễm khuẩn do sử dụng các chế phẩm làm từ máu hoặc huyết tương người bao gồm sự chọn lọc của những người tình nguyện, sàng lọc từ các sự quyên góp riêng lẻ và sự tập hợp huyết tương cho các định dấu cụ thể của nhiễm trùng và bao gồm các bước sản xuất hiệu quả cho các virus bất hoạt / loại bỏ. Mặc dù vậy, khi các sản phẩm huyết chế từ máu người hoặc huyết tương được sử dụng, khả năng truyền tái tác nhân gây nhiễm trùng không thể hoàn toàn loại trừ. Điều này cũng áp dụng cho các virus chưa biết hoặc mới xuất hiện và các mầm bệnh khác.

Cần cân nhắc sử dụng các biện pháp hiệu quả với các loại virus có màng bao như HIV, HBV và HCV, và các các loại virus không có màng bao như HAV và parvovirus B19.

Có kinh nghiệm lâm sàng vững vàng về sự thiếu hụt virus viêm gan A hoặc truyền parvovirus B19 với globulin miễn dịch và người ta giá định rằng lượng kháng thể là một đóng góp quan trọng cho sự an toàn của virus.

Mỗi lần truyền Flebogamma® 5% DIF cho một bệnh nhân, phải ghi lại tên và số lô của sản phẩm để duy trì sự kết hợp giữa bệnh nhân và số lô của sản phẩm.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Đã an toàn của thuốc này cho phụ nữ có thai chưa được thiết lập trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Do đó cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú. Kinh nghiệm lâm sàng với globulin miễn dịch cho thấy không có tác động độc hại lên quá trình mang thai, hoặc bào thai được dự tính.

Phụ nữ cho con bú

Globulin miễn dịch được bài tiết qua sữa mẹ và có thể góp phần vào việc chuyển giao các kháng thể bảo vệ cho trẻ sơ sinh.

Khả năng sinh sản

Kinh nghiệm lâm sàng với globulin miễn dịch cho thấy không có tác động độc hại lên khả năng sinh sản được dự tính.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Khi truyền Flebogamma® 5% DIF, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị kém đi do một số phản ứng phụ, như chóng mặt. Bệnh nhân bị phản ứng phụ trong quá trình dùng thuốc nên đợi cho các phản ứng này qua đi rồi mới lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt thông tin về độ an toàn

Đôi khi xảy ra các phản ứng phụ như ớn lạnh, đau đầu, sốt, nôn mửa, phản ứng dị ứng, buồn nôn, đau khớp, huyết áp thấp và đau lưng mức độ trung bình.

Hiếm khi globulin miễn dịch bình thường của người có thể gây giảm huyết áp đột ngột và trong một số trường hợp riêng lẻ có thể có sốc phản vệ, ngay cả khi bệnh nhân không có phản ứng quá mẫn trong lần truyền trước đó.

Khi dùng globulin miễn dịch bình thường của người, đã quan sát thấy các trường hợp viêm màng não vô khuẩn ở một số trẻ em, các trường hợp riêng lẻ của thiếu máu tán huyết / tan huyết có thể triệt tiêu và các phản ứng da thông qua.

Đã quan sát thấy tăng mức creatinin huyết thanh và/ hoặc suy thận cấp tính.

Rất hiếm gặp; Các phản ứng do huyết khối- nghẽn mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu.

Đã có hai thử nghiệm lâm sàng được thực hiện, một thử nghiệm trên các bệnh nhân cả người lớn và trẻ em bị suy giảm miễn dịch tiên phát, và một thử nghiệm khác trên các bệnh nhân trong giai đoạn cấp tính của ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mãn tính. 46 bệnh nhân đã tham gia vào thử nghiệm đầu tiên và có 41 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm. Họ được theo dõi trong suốt 1 năm điều trị với liều 300 – 600 mg/kg mỗi 3 tới 4 tuần. Tổng số 20 bệnh nhân được tham gia vào thử nghiệm thứ 2. Bệnh nhân được nhận tổng liều 400 mg/kg trong lượng cơ thể trong 5 ngày liên tiếp và được theo dõi trong 3 tháng. Do đó, có tổng cộng 66 bệnh nhân đã được thử nghiệm với Flebogamma® 5% DIF và họ đã được truyền 806 lần. Dữ liệu từ cả hai nghiên cứu cho thấy khả năng dung nạp tốt của sản phẩm như là tỷ lệ các tác dụng phụ thấp và hầu hết các tác dụng phụ có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Trong 806 lần truyền dịch cho các bệnh nhân tham gia vào cả 2 nghiên cứu, có 10,8% số lần đi kèm với các biến cố bất lợi bị nghi ngờ là có liên quan đến sản phẩm. Không có bệnh nhân tử vong, chỉ có 6 bệnh nhân đã rút khỏi các nghiên cứu nhưng không ai trong số họ rút khỏi là vì cơ khả năng liên quan đến các biến cố bất lợi. Bốn bệnh nhân đã trải qua 8 biến cố bất lợi nghiêm trọng được cho là không liên quan đến các được phẩm nghiên cứu. Sốt và đau đầu được báo cáo thường xuyên nhất trong số các biến cố bất lợi có khả năng liên quan đến các được phẩm trong cả hai nghiên cứu.

Về độ an toàn đối với các tác nhân dẫn truyền, xem mục Cảnh báo và thận trọng.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong 2 thử nghiệm bởi ít nhất 5% số bệnh nhân đã được tóm tắt và được phân loại theo hệ cơ quan MedDRA trong bảng dưới đây. Tần số của mỗi phản ứng bất lợi đã được xác định bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn sau:

- rất phổ biến (≥1/10)
- thường gặp (≥1/100 to <1/10)
- ít gặp (≥1/1.000 to <1/100)
- hiếm (≥1/10.000 to <1/1.000)
- rất hiếm (<1/10.000)
- không được biết (không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn)

Trong mỗi nhóm tần số, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần của mức độ.

Phân loại theo hệ cơ quan	Các triệu chứng toàn thân	Đánh giá tần số ADR
Kết quả xét nghiệm	Dương tính với thử nghiệm Coombs, giảm huyết áp tâm thu, tăng huyết áp tâm thu, tăng nhiệt độ cơ thể	ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt	ít gặp
Rối loạn đường hô hấp, lồng ngực và trung thất	Viêm cuống phổi, ho, thở khó khè	ít gặp
Rối loạn đường tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, đau bụng trên	ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Mày đay, ngứa phát ban, viêm da tiếp xúc	ít gặp
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Back pain, đau khớp, đau cơ, chuột rút	ít gặp
Rối loạn mạch	Huyết áp thấp, tăng huyết áp, tăng huyết áp tâm trương, thay đổi huyết áp bất thường	ít gặp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Sốt, phản ứng tại chỗ tiêm	Thường gặp
	Rùng mình, suy nhược, đau, viêm tại chỗ tiêm, phù tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm, ngứa tại chỗ tiêm, sưng tấy tại vị trí truyền	ít gặp

Nhi khoa

Các kết quả về độ an toàn ở 3 bệnh nhi (đười 16 tuổi) trong nghiên cứu PID nhìn chung là tương tự như với tổng thể bệnh nhân.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TUONG TÁC THUỐC:

Vaccin được chế tạo từ virus sống đã được làm giảm độc lực

Việc truyền globulin miễn dịch có thể làm suy yếu hiệu lực của các vaccin được chế tạo từ virus sống đã được làm giảm độc lực như sởi, rubella, quai bị và thủy đậu trong một giai đoạn từ ít nhất là 6 tuần cho tới 3 tháng. Sau khi truyền sản phẩm này, phải nghỉ 3 tháng trước khi sử dụng vaccin được chế tạo từ virus sống đã được làm giảm độc lực. Trong trường hợp bệnh sởi, sự suy yếu này có thể kéo dài tới 1 năm. Do đó bệnh nhân dùng vaccin sởi cần phải được kiểm tra tình trạng kháng thể.

Nhi khoa

Các tương tác thuốc xảy ra với người lớn có thể xuất hiện ở trẻ em.

QUẢ LIỀU:

Quả liều có thể dẫn đến tình trạng quá tải dịch và độ nhớt cao, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ, bao gồm cả bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Nhi khoa

Thông tin về quả liều Flebogamma® 5% DIF ở trẻ em chưa được thiết lập. Tuy nhiên, giống như người lớn, quả liều có thể gây quá tải dịch và độ nhớt cao khi truyền thuốc này cũng như với bất kỳ loại globulin miễn dịch nào khác.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Không để đông lạnh.

Không dùng dung dịch đã có vẩn hoặc cặn. Bất kỳ thuốc chưa sử dụng hoặc chất thải phải được hủy bỏ theo quy định của địa phương. *Đề xa tầm tay trẻ em.*

HẠN DÙNG:

2 năm kể từ ngày sản xuất. *Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.*

ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ thủy tinh chứa 50 ml, 100 ml, 200 ml hoặc 400 ml

NHÀ SẢN XUẤT

Instituto Crifols, S.A.

Polígono Levante, Can Guasch, 2 – Parets del Vallès

E-08150 Barcelona – Spain