

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín.....50 mg  
(čistota najmenej 97% IgG)

Každá 10 ml liekovka obsahuje: 0,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 50 ml liekovka obsahuje: 2,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 100 ml liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 200 ml liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 400 ml liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Zastúpenie jednotlivých podtried IgG (približné hodnoty):

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

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

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

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

Maximálny obsah IgA je 50 mikrogramov/ml.

Vyrobené z ľudskej plazmy od darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml obsahuje 50 mg D-sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Roztok je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

Flebogamma DIF je izotonický, osmolalita je od 240 do 370 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov):

- Syndróm primárneho imunodeficitu so zníženou tvorbou protilátok (pozri časť 4.4).
- Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou, u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami.
- Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov vo fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu.

- Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek (HSCT).
- Kongenitálny AIDS s rekurentnými bakteriálnymi infekciami.

#### Imunomodulácia u dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov):

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov.
- Guillainov-Barrého syndróm.
- Kawasakiho choroba.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Substitučná liečba musí byť zahájená a monitorovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou imunodeficitov.

##### Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

Pri substitučnej liečbe sa dávka riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod.

##### Substitučná liečba syndrómov primárneho imunodeficitu

Režim dávkovania je potrebné upraviť tak, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG (meraná pred ďalšou infúziou) najmenej 5 až 6 g/l. Dosiahnutie rovnovážneho stavu trvá približne tri až šesť mesiacov po začatí liečby. Odporúčaná počiatočná dávka je 0,4 - 0,8 g/kg podaná jedenkrát a ďalej sa odporúča podávať najmenej 0,2 g/kg každé tri až štyri týždne.

Na dosiahnutie hladiny 5 - 6 g/l je potrebná dávka rádovo 0,2 – 0,8 g/kg/mesiac. Interval medzi jednotlivými dávkami po dosiahnutí rovnovážneho stavu je 3 - 4 týždne.

Znížené hodnoty by sa mali merať a hodnotiť v spojení s incidenciou infekcie. Na zníženie intenzity infekcie je nevyhnutné zvýšiť dávku na dosiahnutie zvýšenia predtým znížených hodnôt.

Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou, u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami; hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov v plateau fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu; kongenitálny AIDS s rekurentnými bakteriálnymi infekciami

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé tri až štyri týždne.

##### Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé tri až štyri týždne. Znížené hladiny majú byť udržiavané nad 5 g/l.

##### Primárna imunitná trombocytopenia

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

- 0,8 - 1 g/kg prvý deň, túto dávku je možné opakovať raz za tri dni
- 0,4 g/kg denne po dobu dvoch až piatich dní.

V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

### Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg /deň po dobu 5 dní.

### Kawasakiho choroba

Je potrebné podať 1,6 - 2,0 g/kg v rozdelených dávkach v priebehu dvoch až piatich dní alebo 2,0 g/kg ako jednu dávku. Pacienti by mali byť súčasne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka</b>	<b>Interval infúzií</b>
Substitučná liečba primárneho imunodeficitu	- počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg - potom: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Substitučná liečba sekundárneho imunodeficitu	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Kongenitálny AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Hypogamaglobulinémia (< 4 g/l) u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG nad 5 g/l
<b>Imunomodulácia:</b>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát počas 3 dní  po dobu 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	po dobu 5 dní
Kawasakiho choroba	1,6 – 2 g/kg alebo  2 g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2 - 5 dní spolu s kyselinou acetylsalicylovou  ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou

### *Pediatrická populácia*

Flebogamma DIF 50 mg/ml je kontraindikovaný u detí vo veku 0 až 2 rokov (pozri časť 4.3).

Dávkovanie u detí a dospelých (2-18 rokov) je rovnaké ako u dospelých pacientov, pre každú indikáciu je určené podľa telesnej hmotnosti a stanovené podľa klinického účinku za podmienok hore uvedených.

### Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Flebogamma DIF 50 mg/ml má byť v priebehu prvých 30 minút podávaný intravenózne so začiatočnou rýchlosťou 0,01 - 0,02 ml/kg/min. Ak pacient infúziu dobre znáša (pozri časť 4.4), je možné postupne zvýšiť rýchlosť podávania až na maximálnu hodnotu 0,1 ml/kg/min.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť na ľudské imunoglobulíny, najmä u pacientov s protilátkami proti IgA.

Intolerancia fruktózy (pozri časť 4.4).

Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená intolerancia fruktózy (HFI) ešte zistená a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sorbitol

**Jeden mililiter lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou dedičnou intoleranciou fruktózy.**

**Spontánna alergia na potraviny obsahujúce fruktózu sa rozvinie u osôb starších ako dva roky s HFI môže byť spojená s nástupom príznakov (vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky). Pred podaním lieku Flebogamma DIF je potrebné podrobne preveriť anamnézu každého pacienta s ohľadom na príznaky HFI.**

**V prípade nechceného podania a podozrenia na intoleranciu fruktózy, musí byť infúzia okamžite ukončená, a prostredníctvom intenzívnej starostlivosti obnovená normoglykémia a stabilizované všetky orgánové funkcie.**

**Interferencie so stanovením hladiny glukózy v krvi nie sú očakávané.**

Niektoré závažné nežiaduce účinky lieku môžu súvisieť s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas doby podávania infúzie musia byť pacienti podrobne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- v prípade vysokej rýchlosti podania infúzie
- u pacientov, ktorým bol normálny ľudský imunoglobulín aplikovaný prvýkrát, alebo vo vzácných prípadoch, keď bol zmenený prípravok normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie.

Aby sa predišlo možným komplikáciám, ubezpečte sa, že:

- pacienti nie sú citliví na normálny ľudský imunoglobulín, a to najskôr pomalou prvou aplikáciou prípravku (počiatočnou rýchlosťou 0,01 - 0,02 ml/kg/min)
- pacienti sú starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek nežiaducich príznakov počas celej doby podávania infúzie. Predovšetkým, pacienti, ktorým nebol doteraz aplikovaný normálny ľudský imunoglobulín; pacienti, ktorí prešli z alternatívneho IVIg prípravku alebo pacienti, u ktorých uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej infúzie, musia byť sledovaní počas prvej aplikácie infúzie a hodinu po aplikácii prvej infúzie, aby sa zachytili prípadné nežiaduce účinky. Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní najmenej po dobu 20 minút po podaní.

V prípade nežiaducej reakcie je potrebné buď znížiť rýchlosť podania infúzie alebo infúziu zastaviť. Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaduceho účinku.

V prípade šoku je nutné zahájiť štandardnú protišokovú terapiu.

U všetkých pacientov podanie IVIg prípravku vyžaduje:

- adekvátnu hydratáciu pred začatím podávania infúzie IVIg
- sledovanie objemu vylúčeného moču
- sledovanie hladín sérového kreatinínu
- zamedzenie súčasného použitia kľúčkových diuretík.

### Precitlivenosť

Pravé hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť u pacientov s anti-IgA protilátkami.

Liečba IVIg nie je indikovaná pre pacientov so selektívnym IgA deficitom, kde je IgA deficit jedinou abnormalitou.

V mimoriadnych prípadoch môže normálny ľudský imunoglobulín spôsobiť pokles krvného tlaku s anafylaktickou reakciou, dokonca aj u pacientov, ktorí predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom dobre znášali.

### Tromboembolizmus

Je klinicky dokázaná spojitosť medzi podaním IVIg prípravkov a tromboembolickými príhodami ako infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hlboká žilová trombóza. Predpokladá sa, že súvisia s relatívnym zvýšením viskozity krvi kvôli vysokému prítoku imunoglobulínu u rizikových pacientov. Opatrnosť je potrebné venovať pri predpisovaní a aplikácii IVIg prípravkov u obéznych pacientov a u pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi na výskyt trombotických komplikácií (ako napr. pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárneho ochorenia alebo trombotických príhod, pacienti so získanými alebo zdedenými trombofilnými poruchami, pacienti s dlhými obdobiami imobilizácie, pacienti s ťažkou hypovolémiou, pacienti s ochoreniami, ktoré zvyšujú viskozitu krvi).

U pacientov s rizikom tromboembolických nežiaducich účinkov majú byť IVIg prípravky podávané veľmi pomalou rýchlosťou a v prípustnej dávke.

### Akútne renálne zlyhanie

U pacientov liečených IVIg boli zaznamenané prípady akútneho renálneho zlyhania. Vo väčšine prípadov boli identifikované rizikové faktory, ako napr. už existujúca renálna insuficiencia, diabetes mellitus, hypovolémia, nadváha, súčasná aplikácia nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné zvážiť prerušenie podávania IVIg. I keď tieto prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spojené s užívaním mnohých registrovaných IVIg prípravkov obsahujúcich rôzne pomocné látky ako je sacharóza, glukóza a maltóza, za najväčší podiel všetkých prípadov boli zodpovedné tie prípravky, ktoré obsahovali sacharózu ako stabilizátor. U rizikových pacientov je možné uvažovať o použití IVIg prípravkov neobsahujúcich tieto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

U pacientov s rizikom akútneho renálneho zlyhania majú byť IVIg prípravky podávané veľmi pomalou rýchlosťou a v prípustnej dávke.

### Syndróm aseptickkej meningitídy (AMS)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený syndróm aseptickkej meningitídy. Prerušenie liečby IVIg spôsobilo počas niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov. Syndróm obvykle začína počas niekoľkých hodín až 2 dní po IVIg liečbe. Testy cerebrospinálnej tekutiny často preukazujú pleocytózu až niekoľko tisíc buniek/mm<sup>3</sup>, predovšetkým granulocytárnej série, a zvýšené hladiny proteínov až niekoľko sto mg/dl. AMS sa môže vyskytovať častejšie pri liečbe vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

## Hemolytická anémia

Prípravky IVIg môžu obsahovať krvné skupinové protilátky, ktoré môžu pôsobiť ako hemolyzíny a spôsobiť *in vivo* obalenie červených krviniek imunoglobulínmi, čo vedie k pozitívnej priamej antiglobulínovej reakcii (Coombsov test) a vzáčne k hemolýze. Hemolytická anémia môže viesť k ďalšej IVIg liečbe vzhľadom k zvýšeniu sekvestrácie červených krviniek (ERY). Prijemcovia IVIg musia byť sledovaní vzhľadom k možným klinickým prejavom a symptómom hemolýzy. (Pozri časť 4.8).

## Interferencia so sérologickými skúškami

Po aplikácii imunoglobulínu môže v krvi pacienta dôjsť k prechodnému vzostupu pasívne prenášaných protilátok, a tým ku vzniku falošne pozitívnych výsledkov v sérologických testoch.

Pasívny prenos protilátok proti antigénom erytrocytov, ako napr. A, B, D, môže ovplyvniť niektoré sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, napríklad antiglobulínový test (Coombsov test).

## Prenosné látky

Štandardné opatrenia zabraňujúce prenosu infekcií v súvislosti s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú starostlivý výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a plazmatických poolov na špecifické markery infekcií a zaradenie účinných postupov na inaktiváciu/elimináciu vírusov do výrobného procesu. Napriek tomu, pri príprave liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Platí to i pre neznáme alebo vznikajúce vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné u vírusov s obalom ako sú HIV, HBV a HCV a u vírusov bez obalu ako sú HAV a parvovírus B19.

Klinické štúdie znovu potvrdili absenciu prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok vo veľkej miere prispieva k vírusovej bezpečnosti.

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

## Pediatrická populácia

Odporúča sa vykonať monitorovanie vitálnych funkcií pacienta pri podaní lieku Flebogamma DIF pediatrickým pacientom.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Živé oslabené vírusové vakcíny

Po podaní imunoglobulínu môže dôjsť po dobu minimálne 6 týždňov až 3 mesiacov k zníženiu účinnosti živých oslabených vírusových vakcín, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Medzi podaním tohto prípravku a očkovaním živou oslabenou vírusovou vakcínou musí uplynúť interval 3 mesiacov. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto zníženie účinnosti trvať až 1 rok. Z tohto dôvodu u pacientov očkovaných vakcínou proti osýpkam má byť skontrolovaná hladina protilátok.

#### Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že rovnaké interakcie, ktoré sú zmieňované u dospelých, sa môžu vyskytnúť i v detskej populácii.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Bezpečnosť aplikácie tohto lieku gravidným ženám nebola overená v kontrolovaných klinických štúdiách, preto by mal byť gravidným ženám a dojčiacim matkám podávaný len s veľkou opatnosťou. U IVIg prípravkov bol preukázaný prestup cez placentu, zvyšujúci sa po treťom trimestri. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky v priebehu gravidity, na plod ani na novorodenca.

### Laktácia

Imunoglobulíny sa vylučujú do materského mlieka a môžu prispieť k ochrane novorodenca pred patogénmi vstupujúcimi do organizmu cez sliznicu.

### Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť znížená niektorými nežiaducimi reakciami, ako sú závrate, spojenými s liekom Flebogamma DIF. Pacienti, ktorí majú skúsenosť s nežiaducimi účinkami počas liečby, majú počkať na ich vymiznutie pred riadením vozidla alebo obsluhou strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Príležitostne sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako sú zimnica, bolesť hlavy, závrate, horúčka, zvracanie, alergické reakcie, nauzea, bolesť kĺbov, nízky krvný tlak a mierna bolesť v dolnej časti chrbtice.

Vzácnne môžu normálne ľudské imunoglobulíny spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, dokonca i keď sa u pacienta pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti.

Pri podaní normálneho ľudského imunoglobulínu boli pozorované prípady reverzibilnej aseptické meningitídy a vzácne prípady prechodných kožných reakcií. Reverzibilné hemolytické reakcie boli pozorované hlavne u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB. Vzácne sa po podaní vysokej dávky IVIg môže vyvinúť hemolytická anémia vyžadujúca transfúziu (pozri tiež časť 4.4).

Bolo pozorované zvýšenie hladiny kreatinínu v plazme a/alebo akútne renálne zlyhanie.

Veľmi zriedkavo: Tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu, mŕtvica, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza.

Informácie o bezpečnosti ohľadne prenosných agensov, pozri časť 4.4.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nasledujúca tabuľka používa klasifikáciu podľa MedDRA systému tried orgánových systémov (SOC a Preferred Term Level).

Frekvencia bola posúdená na základe nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )



- veľmi zriedkavé (<1/10 000)
- neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencia nežiaducich účinkov (ADRs) v klinických štúdiách s liekom Flebogamma DIF 50 mg/ml

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrate	Menej časté
Poruchy ciev	Hypotenzia, hypertenzia, diastolická hypertenzia, kolísanie krvného tlaku	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchitída, kašeľ, sipot	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea, zvracanie, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka, svrbivá vyrážka, kontaktná dermatitída	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta, bolesť kĺbov, myalgia, svalové kŕče	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka, reakcie v mieste vpichu	Časté
	Stuhnutosť, asténia, bolesť, zápal v mieste vpichu, opuch v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu, svrbenie v mieste vpichu, zdurenie v mieste vpichu, migrácia implantátu	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pozitívny Coombsov test, znížený systolický krvný tlak, zvýšený systolický krvný tlak, zvýšená telesná teplota	Menej časté

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh, prijaté od kedy bol výrobok schválený pre obidve koncentrácie, boli bolesť na hrudníku, sčervenanie, zvýšený a znížený krvný tlak, malátnosť, dušnosť, nevoľnosť, zvracanie, horúčka, bolesť chrbta, bolesť hlavy a zimnica.

#### Pediatrická populácia

Vyhodnotené boli výsledky bezpečnosti u 29 detských pacientov (≤17 rokov) zahrnutých v PID štúdiách. Zistilo sa, že podiel bolesti hlavy, horúčky, tachykardie a hypotenzie u detí bol vyšší ako u dospelých. Posúdenie vitálnych funkcií v klinických štúdiách pediatrickej populácie nepreukázalo žiadny vzor klinicky významných zmien.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite, obzvlášť u rizikových pacientov, vrátane pacientov v staršom veku a pacientov s poruchou funkcie obličiek.

## Pediatrická populácia

Informácie o predávkovaní liekom Flebogamma DIF u detí neboli stanovené. Avšak, rovnako ako u dospelaj populácie, predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite tak, ako u ostatných intravenózných imunoglobulínov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: imunoglobulíny, normálne ľudské na intravaskulárnu aplikáciu, ATC kód: J06BA02.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje predovšetkým imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti rôznym infekčným agensom.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje IgG protilátky prítomné v bežnej populácii. Obvykle je vyrobený z poolovanej plazmy od minimálne 1000 darcov. Distribúcia podtried imunoglobulínu G odpovedá ich distribúcií v prirodzenej ľudskej plazme.

Odpovedajúce dávky tohto lieku môžu vrátiť abnormálne nízke hladiny imunoglobulínu G do normálneho rozmedzia.

Mechanizmus účinku v iných indikáciách ako je substitučná liečba nie je celkom objasnený, ale zahŕňa imunomodulačné účinky. V priebehu klinickej štúdie u pacientov s chronickou ITP bolo dosiahnuté významné zvýšenie hladín krvných doštičiek (64 000/ $\mu$ l), hoci neboli dosiahnuté normálne hladiny.

Boli vykonané tri klinické štúdie s liekom Flebogamma DIF, dve na substitučnú liečbu u pacientov s primárnym imunodeficitom (jedna u dospelých a detí nad 10 rokov a ďalšia u detí vo veku 2 až 16 rokov) a ďalšia na imunomoduláciu u dospelých pacientov s imunitnou trombocytopenickou purpurou.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Normálny ľudský imunoglobulín je po intravenózne aplikácii ihneď a úplne biologicky dostupný v obehu príjemcu. Relatívne rýchlo je distribuovaný medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou; po približne 3-5 dňoch je dosiahnutá rovnováha medzi intra- a extravaskulárnym priestorom.

Flebogamma DIF 50 mg/ml má polčas približne 30-32 dní. Tento polčas sa môže líšiť, najmä u pacientov s primárnym imunodeficitom.

IgG a IgG komplexy sú odbúravané v bunkách retikuloendotelového systému.

## *Pediatrická populácia*

Neočakávajú sa rozdiely farmakokinetických vlastností u detí a dospievajúcich.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie toxicity podaním jednej dávky boli vykonané u potkanov a myší. Absencia mortality v predklinických štúdiách s liekom Flebogamma DIF v dávkach až do 2500 mg/kg neodhalili žiadne významné potvrdené nežiaduce príznaky, ktoré by postihovali dýchací, obehový a centrálny nervový systém u testovaných zvierat, čo potvrdzuje bezpečnosť lieku Flebogamma DIF.

Opakované podania pri testoch toxicity a pri štúdiách embryo-fetálnej toxicity sú nevhodné, pretože dochádza k indukcii tvorby protilátok a následne k interferencii s protilátkami. Účinky prípravku na imunitný systém novorodenca neboli predmetom štúdia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

D-sorbitol  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml alebo 400 ml roztoku v liekovkách (sklo typu II) uzavretých gumovou zátkou (chlorobutyl).

Veľkosť balenia: 1 liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred aplikáciou je potrebné prípravok zahriať na izbovú alebo telesnú teplotu.

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý. Roztoky, ktoré nie sú číre alebo obsahujú častice nesmú byť použité.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/404/001-005

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. august 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín.....100 mg  
(čistota najmenej 97% IgG)

Každá 50 ml liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 100 ml liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 200 ml liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Zastúpenie jednotlivých podtried IgG (približné hodnoty):

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

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

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

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

Maximálny obsah IgA je 100 mikrogramov/ml.

Vyrobené z ľudskej plazmy od darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml obsahuje 50 mg D-sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Roztok je čirý alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

Flebogamma DIF je izotonický, osmolalita je od 240 do 370 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov):

- Syndróm primárneho imunodeficitu so zníženou tvorbou protilátok (pozri časť 4.4).
- Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou, u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami.
- Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov vo fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu.
- Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek (HSCT).
- Kongenitálny AIDS s rekurentnými bakteriálnymi infekciami.

### Imunomodulácia u dospelých, detí a dospelujúcich (2-18 rokov):

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP), u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov.
- Guillainov-Barrého syndróm.
- Kawasakiho choroba.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Substitučná liečba musí byť zahájená a monitorovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou imunodeficitov.

#### Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

Pri substitučnej liečbe sa dávka riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod.

#### Substitučná liečba syndrómov primárneho imunodeficitu

Režim dávkovania je potrebné upraviť tak, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG (meraná pred ďalšou infúziou) najmenej 5 až 6 g/l. Dosiahnutie rovnovážneho stavu trvá približne tri až šesť mesiacov po začatí liečby. Odporúčaná počiatočná dávka je 0,4 - 0,8 g/kg podaná jedenkrát a ďalej sa odporúča podávať najmenej 0,2 g/kg každé tri až štyri týždne.

Na dosiahnutie hladiny 5 - 6 g/l je potrebná dávka rádovo 0,2 – 0,8 g/kg/mesiac. Interval medzi jednotlivými dávkami po dosiahnutí rovnovážneho stavu je 3 - 4 týždne.

Znížené hodnoty by sa mali merať a hodnotiť v spojení s incidenciou infekcie. Na zníženie intenzity infekcie je nevyhnutné zvýšiť dávku na dosiahnutie zvýšenia predtým znížených hodnôt.

Hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou, u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami; hypogamaglobulinémia a rekurentné bakteriálne infekcie u pacientov v plateau fáze mnohopočetného myelómu, u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu; kongenitálny AIDS s rekurentnými bakteriálnymi infekciami

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé tri až štyri týždne.

#### Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé tri až štyri týždne. Znížené hladiny majú byť udržiavané nad 5 g/l.

#### Primárna imunitná trombocytopenia

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

- 0,8 - 1 g/kg prvý deň, túto dávku je možné opakovať raz za tri dni
- 0,4 g/kg denne po dobu dvoch až piatich dní.

V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

### Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní.

### Kawasakiho choroba

Je potrebné podať 1,6 - 2,0 g/kg v rozdelených dávkach v priebehu dvoch až piatich dní alebo 2,0 g/kg ako jednu dávku. Pacienti by mali byť súčasne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka</b>	<b>Interval infúzií</b>
Substitučná liečba primárneho imunodeficitu	- počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg - potom: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Substitučná liečba sekundárneho imunodeficitu	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Kongenitálny AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Hypogamaglobulinémia (< 4 g/l) u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG nad 5 g/l
<b>Imunomodulácia:</b>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát počas 3 dní  po dobu 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	po dobu 5 dní
Kawasakiho choroba	1,6 - 2 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2 - 5 dní spolu s kyselinou acetylsalicylovou  ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou

### Pediatrická populácia

Flebogamma DIF 100 mg/ml je kontraindikovaný u detí vo veku 0 až 2 rokov (pozri časť 4.3).

Dávkovanie u detí a dospelých (2-18 rokov) je rovnaké ako u dospelých pacientov, pre každú indikáciu je určené podľa telesnej hmotnosti a stanovené podľa klinického účinku za podmienok hore uvedených.

### Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Flebogamma DIF 100 mg/ml má byť v priebehu prvých 30 minút podávaný intravenózne so začiatkovou rýchlosťou 0,01 ml/kg/min. Ak je infúzia naďalej znášaná, je rýchlosť v druhých 30 minútach infúzie 0,02 ml/kg/min. Ak je znovu tolerovaná, je rýchlosť v tretích 30 minútach infúzie

0,04 ml/kg/min. Ak pacient infúziu dobre znáša, je možné rýchlou v 30-minútových intervaloch postupne zvyšovať o 0,02 ml/kg/min až na maximálnu rýchlou 0,08 ml/kg/min.

Bolo hlásené, že frekvencia nežiaducich účinkov IVIg narastá s rýchlou infúzie. Rýchlou infúzie by mala byť na začiatku pomalá. Ak sa nevyskytnú žiadne nežiaduce účinky, môže sa neskôr rýchlou pomaly zvýšiť až na najvyššiu rýchlou. U pacientov s nežiaducimi účinkami v minulosti sa odporúča znížiť rýchlou infúzie i v neskoršej fáze s limitom maximálnej rýchlou 0,04 ml/kg/min alebo podať IVIg v 5% koncentrácii (pozri časť 4.4).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť na ľudské imunoglobulíny, najmä u pacientov s protilátkami proti IgA.

Intolerancia fruktózy (pozri časť 4.4).

Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená intolerancia fruktózy (HFI) ešte zistená, a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sorbitol

**Jeden mililiter lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou dedičnou intoleranciou fruktózy.**

**Spontánna alergia na potraviny obsahujúce fruktózu u osôb starších ako dva roky s HFI môže byť spojená s nástupom príznakov (vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky). Pred podaním lieku Flebogamma DIF je potrebné podrobne preveriť anamnézu každého pacienta s ohľadom na príznaky HFI.**

**V prípade nechceného podania a podozrenia na intoleranciu fruktózy, musí byť infúzia okamžite ukončená, a prostredníctvom intenzívnej starostlivosti obnovená normoglykémia a stabilizované všetky orgánové funkcie.**

**Interferencie so stanovením hladiny glukózy v krvi nie sú očakávané.**

Niektoré závažné nežiaduce účinky lieku môžu súvisieť s rýchlou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlou podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas doby podávania infúzie musia byť pacienti podrobne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- v prípade vysokej rýchlou podania infúzie
- u pacientov, ktorým bol normálny ľudský imunoglobulín aplikovaný prvýkrát, alebo vo vzácných prípadoch, keď bol zmenený prípravok normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie.

Aby sa predišlo možným komplikáciám, ubezpečte sa, že:

- pacienti nie sú citliví na normálny ľudský imunoglobulín, a to najskôr pomalou prvou aplikáciou prípravku (počiatočnou rýchlou 0,01 ml/kg/min)
- pacienti sú starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek nežiaducich príznakov počas celej doby podávania infúzie. Predovšetkým, pacienti, ktorým nebol doteraz aplikovaný normálny ľudský imunoglobulín; pacienti, ktorí prešli z alternatívneho IVIg prípravku alebo pacienti, u ktorých uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej infúzie, musia byť sledovaní počas prvej aplikácie infúzie a hodinu po aplikácii prvej infúzie, aby sa zachytili prípadné nežiaduce účinky. Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní najmenej po dobu 20 minút po podaní.



V prípade nežiaducej reakcie je potrebné buď znížiť rýchlosť podania infúzie alebo infúziu zastaviť. Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaduceho účinku. V prípade šoku je nutné zahájiť štandardnú protišokovú terapiu.

U všetkých pacientov podanie IVIg prípravku vyžaduje:

- adekvátnu hydratáciu pred začatím podávania infúzie IVIg
- sledovanie objemu vylúčeného moču
- sledovanie hladín sérového kreatinínu
- zamedzenie súčasného použitia kľúčkových diuretík.

### Precitlivenosť

Pravé hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť u pacientov s anti-IgA protilátkami.

Liečba IVIg nie je indikovaná pre pacientov so selektívnym IgA deficitom, kde je IgA deficit jedinou abnormalitou.

V mimoriadnych prípadoch môže normálny ľudský imunoglobulín spôsobiť pokles krvného tlaku s anafylaktickou reakciou, dokonca aj u pacientov, ktorí predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom dobre znášali.

### Tromboembolizmus

Je klinicky dokázaná spojitosť medzi podaním IVIg prípravkov a tromboembolickými príhodami ako infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hlboká žilová trombóza. Predpokladá sa, že súvisia s relatívnym zvýšením viskozity krvi kvôli vysokému prítoku imunoglobulínu u rizikových pacientov. Opatrnosť je potrebné venovať pri predpisovaní a aplikácii IVIg prípravkov u obéznych pacientov a u pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi na výskyt trombotických komplikácií (ako napr. pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárneho ochorenia alebo trombotických príhod, pacienti so získanými alebo zdedenými trombofilnými poruchami, pacienti s dlhými obdobiami imobilizácie, pacienti s ťažkou hypovolémiou, pacienti s ochoreniami, ktoré zvyšujú viskozitu krvi).

U pacientov s rizikom tromboembolických nežiaducich účinkov majú byť IVIg prípravky podávané veľmi pomalou rýchlosťou a v prípustnej dávke.

### Akútne renálne zlyhanie

U pacientov liečených IVIg boli zaznamenané prípady akútneho renálneho zlyhania. Vo väčšine prípadov boli identifikované rizikové faktory, ako napr. už existujúca renálna insuficiencia, diabetes mellitus, hypovolémia, nadváha, súčasná aplikácia nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné zvážiť prerušenie podávania IVIg. I keď tieto prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spojené s užívaním mnohých registrovaných IVIg prípravkov obsahujúcich rôzne pomocné látky ako je sacharóza, glukóza a maltóza, za najväčší podiel všetkých prípadov boli zodpovedné tie prípravky, ktoré obsahovali sacharózu ako stabilizátor. U rizikových pacientov je možné uvažovať o použití IVIg prípravkov neobsahujúcich tieto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

U pacientov s rizikom akútneho renálneho zlyhania majú byť IVIg prípravky podávané veľmi pomalou rýchlosťou a v prípustnej dávke.

### Syndróm aseptickkej meningitídy (AMS)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený syndróm aseptickkej meningitídy. Prerušenie liečby IVIg spôsobilo počas niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov. Syndróm obvykle začína počas niekoľkých hodín až 2 dní po IVIg liečbe. Testy cerebrospinálnej tekutiny často preukazujú

pleocytózu až niekoľko tisíc buniek/mm<sup>3</sup>, predovšetkým granulocytárnej série, a zvýšené hladiny proteínov až niekoľko sto mg/dl. AMS sa môže vyskytovať častejšie pri liečbe vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

### Hemolytická anémia

Prípravky IVIg môžu obsahovať krvné skupinové protilátky, ktoré môžu pôsobiť ako hemolyzíny a spôsobiť *in vivo* obalenie červených krviniek imunoglobulínmi, čo vedie k pozitívnej priamej antiglobulínovej reakcii (Coombsov test) a vzáčne k hemolýze. Hemolytická anémia môže viesť k ďalšej IVIg liečbe vzhľadom k zvýšeniu sekvestrácie červených krviniek (ERY). Príjemcovia IVIg musia byť sledovaní vzhľadom k možným klinickým prejavom a symptómom hemolýzy. (Pozri časť 4.8).

### Interferencia so sérologickými skúškami

Po aplikácii imunoglobulínu môže v krvi pacienta dôjsť k prechodnému vzostupu pasívne prenášaných protilátok, a tým ku vzniku falošne pozitívnych výsledkov v sérologických testoch.

Pasívny prenos protilátok proti antigénom erytrocytov, ako napr. A, B, D, môže ovplyvniť niektoré sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, napríklad antiglobulínový test (Coombsov test).

### Prenosné látky

Štandardné opatrenia zabráňujúce prenosu infekcií v súvislosti s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú starostlivý výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a plazmatických poolov na špecifické markery infekcií a zaradenie účinných postupov na inaktiváciu/elimináciu vírusov do výrobného procesu. Napriek tomu, pri príprave liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Platí to i pre neznáme alebo vznikajúce vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné u vírusov s obalom ako sú HIV, HBV a HCV a u vírusov bez obalu ako sú HAV a parvovírus B19.

Klinické štúdie znovu potvrdili absenciu prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok vo veľkej miere prispieva k vírusovej bezpečnosti.

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

### Postregistračná štúdia bezpečnosti

Postregistračná štúdia bezpečnosti preukázala vyššiu mieru infúzií spojených s potenciálne súvisiacimi nežiaducimi účinkami pri podaní lieku Flebogamma DIF 100 mg/ml ako pri podaní lieku Flebogamma DIF 50 mg/ml (pozri časť 5.1).

### Pediatrická populácia

Odporúča sa vykonať monitorovanie vitálnych funkcií pacienta pred podaním lieku Flebogamma DIF pediatrickým pacientom.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Živé oslabené vírusové vakcíny

Po podaní imunoglobulínu môže dôjsť po dobu minimálne 6 týždňov až 3 mesiacov k zníženiu účinnosti živých oslabených vírusových vakcín, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Medzi podaním tohto prípravku a očkovaním živou oslabenou vírusovou vakcínou musí uplynúť interval 3 mesiacov. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto zníženie účinnosti trvať až 1 rok. Z tohto dôvodu u pacientov očkovaných vakcínou proti osýpkam má byť skontrolovaná hladina protilátok.

### Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že rovnaké interakcie, ktoré sú zmieňované u dospelých, sa môžu vyskytnúť i v detskej populácii.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Bezpečnosť aplikácie tohto lieku gravidným ženám nebola overená v kontrolovaných klinických štúdiách, preto by mal byť gravidným ženám a dojčiacim matkám podávaný len s veľkou opatrnosťou. U IVIg prípravkov bol preukázaný prestup cez placentu, zvyšujúci sa po treťom trimestri. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky v priebehu gravidity, na plod ani na novorodenca.

### Laktácia

Imunoglobulíny sa vylučujú do materského mlieka a môžu prispieť k ochrane novorodenca pred patogénmi vstupujúcimi do organizmu cez sliznicu.

### Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť znížená niektorými nežiaducimi reakciami, ako sú závrate, spojenými s liekom Flebogamma DIF. Pacienti, ktorí majú skúsenosť s nežiaducimi účinkami počas liečby, majú počkať na ich vymiznutie pred riadením vozidla alebo obsluhou strojov.

## 4.8. Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Príležitostne sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako sú zimnica, bolesť hlavy, závrate, horúčka, zvracanie, alergické reakcie, nauzea, bolesť kĺbov, nízky krvný tlak a mierna bolesť v dolnej časti chrbtice.

Vzácnne môžu normálne ľudské imunoglobulíny spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, dokonca i keď sa u pacienta pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti.

Pri podaní normálneho ľudského imunoglobulínu boli pozorované prípady reverzibilnej aseptickéj meningitídy a vzácne prípady prechodných kožných reakcií. Reverzibilné hemolytické reakcie boli pozorované hlavne u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB. Vzácne sa po podaní vysokej dávky IVIg môže vyvinúť hemolytická anémia vyžadujúca transfúziu (pozri tiež časť 4.4).

Bolo pozorované zvýšenie hladiny kreatinínu v plazme a/alebo akútne renálne zlyhanie.

Veľmi zriedkavo: Tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu, mŕtvica, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza.

Informácie o bezpečnosti ohľadne prenosných agensov, pozri časť 4.4.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Bolo pozorované v klinických štúdiách zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov, ktoré pravdepodobne súvisia so zvýšenou rýchlosťou infúzie (pozri časť 4.2).

Nasledujúca tabuľka používa klasifikáciu podľa MedDRA systému tried orgánových systémov (SOC a Preferred Term Level).

Frekvencia bola posúdená na základe nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencia nežiaducich účinkov (ADRs) v klinických štúdiách s liekom Flebogamma DIF 100 mg/ml

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Chríпка, infekcia močových ciest	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Bicytopenia, leukopénia	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrate, koreňový syndróm, vazovagálna synkopa, triaška	Menej časté
Poruchy oka	Konjunktivitída, makulopatia, fotofóbia	Menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolesť uší, vertigo	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté
Poruchy ciev	Hypotenzia	Časté
	Diastolická hypertenzia, sčervenanie, hematómy, hypertenzia, systolická hypertenzia, trombóza	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kvapkanie z nosa, bolesti dutín, sipot	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Roztiahnutie brucha, bolesť brucha, povrchová bolesť brucha, hnačka, flatulencia, zvracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné, ekchymóza, erytém, svrbenie, vyrážka	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta, myalgia	Časté
	Bolesť kĺbov, svalové kŕče, svalové napätie, bolesť krku, bolesť končatín	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v	Bolesť, horúčka, stuhnutosť	Časté

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>	<b>Frekvencia</b>
mieste podania	Ťažkosti v oblasti hrudníka, bolesť v oblasti hrudníka, zimnica, únava, pocit chladu, nepokoj, chrípka, reakcia na infúziu, sčervenanie v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu, malátnosť, periférne edémy	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná teplota	Časté
	Znížený diastolický krvný tlak, zvýšený krvný tlak, zvýšený systolický krvný tlak, znížený hemoglobín, zvýšená srdcová frekvencia	Menej časté

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh, prijaté od kedy bol výrobok schválený pre obidve koncentrácie, boli bolesť na hrudníku, sčervenanie, zvýšený a znížený krvný tlak, malátnosť, dušnosť, nevoľnosť, zvracanie, horúčka, bolesť chrbta, bolesť hlavy a zimnica.

#### Pediatrická populácia

Vyhodnotené boli výsledky bezpečnosti u 4 detských pacientov ( $\leq 17$  rokov) zahrnutých v PID štúdií a výsledky u 12 detí (vo veku 3 až 16 rokov) zahrnutých v ITP štúdií. Zistilo sa, že podiel bolesti hlavy, zimnica, horúčky, nevoľnosť, zvracanie, hypotenzia, zvýšená srdcová frekvencia a bolesť chrbta u detí bol vyšší ako u dospelých. Cyanóza bola hlásená u jedného dieťaťa, ale nie u dospelých. Posúdenie vitálnych funkcií v klinických štúdiách pediatrickej populácie nepreukázalo žiadny vzor klinicky významných zmien.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite, obzvlášť u rizikových pacientov, vrátane pacientov v staršom veku a pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### Pediatrická populácia

Informácie o predávkovaní liekom Flebogamma DIF u detí neboli stanovené. Avšak, rovnako ako u dospelých populácie, predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite tak, ako u ostatných intravenózných imunoglobulínov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: imunoglobulíny, normálne ľudské na intravaskulárnu aplikáciu, ATC kód: J06BA02.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje predovšetkým imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti rôznym infekčným agensom.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje IgG protilátky prítomné v bežnej populácii. Obvykle je vyrobený z poolovanej plazmy od minimálne 1000 darcov. Distribúcia podtried imunoglobulínu G odpovedá ich distribúcií v prirodzenej ľudskej plazme.

Odpovedajúce dávky tohto lieku môžu vrátiť abnormálne nízke hladiny imunoglobulínu G do normálneho rozmedzia.

Mechanizmus účinku v iných indikáciách ako je substitučná liečba nie je celkom objasnený, ale zahŕňa imunomodulačné účinky.

Boli vykonané tri klinické štúdie s liekom Flebogamma DIF, jedna na substitučnú liečbu u pacientov s primárnym imunodeficitom (u dospelých a detí nad 6 rokov) a dve na imunomoduláciu u pacientov s imunitnou trombocytopenickou purpurou (jedna u dospelých pacientov a ďalšia u dospelých a detí vo veku 3 až 16 rokov).

V postregistračnej štúdiu bezpečnosti, ktorá zahŕňala 66 pacientov, preukázal Flebogamma DIF 100 mg/ml vyššiu mieru (18,46 %, n=24/130) infúzií spojených s potenciálne súvisiacimi nežiaducimi účinkami ako Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n=3/135). Avšak u jedného pacienta liečeného liekom Flebogamma DIF 100 mg/ml sa objavili mierne epizódy bolesti hlavy pri všetkých infúziách a ďalší pacient mal 2 epizódy pyrexie pri 2 infúziách. Je potrebné brať do úvahy, že títo dvaja pacienti prispeli v tejto skupine k vyššej frekvencii infúzií s nežiaducimi reakciami. V oboch skupinách neboli žiadni ďalší pacienti s viac ako 1 infúziou s nežiaducimi reakciami.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Normálny ľudský imunoglobulín je po intravenózne aplikácii ihneď a úplne biologicky dostupný v obehovom systéme. Relatívne rýchlo je distribuovaný medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou; po približne 3-5 dňoch je dosiahnutá rovnováha medzi intra- a extravaskulárnym priestorom.

Flebogamma DIF 100 mg/ml má polčas približne 34-37 dní. Tento polčas sa môže líšiť, najmä u pacientov s primárnym imunodeficitom.

IgG a IgG komplexy sú odbúravané v bunkách retikuloendotelového systému.

### *Pediatrická populácia*

Neočakávajú sa rozdiely farmakokinetických vlastností u detí a dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie toxicity podaním jednej dávky boli vykonané u potkanov a myší. Absencia mortality v predklinických štúdiách s liekom Flebogamma DIF v dávkach až do 2500 mg/kg neodhalila žiadne významné potvrdené nežiaduce príznaky, ktoré by postihovali dýchací, obehový a centrálny nervový systém u testovaných zvierat, čo potvrdzuje bezpečnosť lieku Flebogamma DIF.

Opakované podania pri testoch toxicity a pri štúdiách embryu-fetálnej toxicity sú nevhodné, pretože dochádza k indukcii tvorby protilátok a následne k interferencii s protilátkami. Účinky prípravku na imunitný systém novorodenca neboli predmetom štúdia.

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

D-sorbitol  
Voda na injekciu

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

50 ml, 100 ml alebo 200 ml roztoku v liekovkách (sklo typu II) uzavretých gumovou zátkou (chlorobutyl).

Veľkosť balenia: 1 liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred aplikáciou je potrebné pripravok zahriať na izbovú alebo telesnú teplotu.

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý. Roztoky, ktoré nie sú číre alebo obsahujú častice nesmú byť použité.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/404/006-008

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. august 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL** (0,5 g)

**1. NÁZOV LIEKU**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 50 mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg), z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

0,5 g/10 ml

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

D-sorbitol, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

1 liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/404/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (2,5 g, 5 g, 10 g a 20 g)

### 1. NÁZOV LIEKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 50 mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg), z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

Maximálny obsah IgA je 50 mikrogramov/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

D-sorbitol, voda na injekciu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok.

1 liekovka

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajúce v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE (5 g, 10 g a 20 g)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 50 mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg), z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

D-sorbitol, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne podanie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na zavesenie tu potiahnite

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)****13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE (0,5 g a 2,5 g)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)  
Intravenózne podanie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

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

**6. INÉ**

Na zavesenie tu potiahnite

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL** (5 g, 10 g a 20 g)**1. NÁZOV LIEKU**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 100 mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg), z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

Maximálny obsah IgA je 100 mikrogramov/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

D-sorbitol, voda na injekciu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok

1 liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne podanie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajúce v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA LIEKOVKE (5 g)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok

5 g / 50 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na zavesenie tu potiahnite  
Intravenózne podanie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA LIEKOVKE (10 g a 20 g)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok  
normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 100 mg normálneho ľudského imunoglobulínu (IVIg), z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

D-sorbitol, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na zavesenie tu potiahnite  
Intravenózne podanie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Flebogamma DIF 50 mg/ml infúzny roztok normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Flebogamma DIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Flebogamma DIF
3. Ako používať Flebogamma DIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Flebogamma DIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Flebogamma DIF a na čo sa používa

##### Čo je Flebogamma DIF

Flebogamma DIF obsahuje normálny ľudský imunoglobulín – vysoko purifikovaný proteín extrahovaný z ľudskej plazmy (súčasť krvi darcov). Tento liek patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú intravenózne imunoglobulíny. Tieto lieky sa používajú na liečbu pacientov v situáciách, keď ich obranný (imunitný) systém dostatočne nepracuje.

##### Na čo sa Flebogamma DIF používa

Liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov), ktorí nemajú dostatočné protilátky (Flebogamma DIF sa používa ako substitučná liečba). Zahŕňa päť skupín:

- Pacienti so syndrómom primárnej imunitnej nedostatočnosti (PID), vrodeným nedostatkom protilátok (skupina 1).
- Hypogamaglobulinémia (stav znamenajúci nízke hladiny imunoglobulínov v krvi)
  - a opakujúce sa bakteriálne infekcie
    - u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou (nádorové ochorenie krvi s nadmernou tvorbou bielych krviniek), u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami (skupina 2).
    - u pacientov s myelómom (nádor obsahujúci bunky odvodené od kostnej drene), u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu (skupina 3).
  - u pacientov po transplantácii kmeňových buniek (alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek), ktorým sú dané kmeňové bunky od inej osoby (skupina 4).
- Deti a dospievajúci so syndrómom získaného imunodeficitu (AIDS), kedy liek môže byť užívaný na prevenciu komplikovaných infekcií (skupina 5).

Liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov) s určitým autoimunitným ochorením (imunomodulácia). Zahŕňa tri skupiny:

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP), pri ktorej je výrazne znížený počet krvných doštičiek v krvnom riečisku. Krvné doštičky sú dôležitou súčasťou procesu zrážania krvi a zníženie ich počtu môže viesť k nežiaducemu krvácaniu a vzniku podliatin. Liek sa taktiež používa u pacientov v prípade vysokého rizika krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu krvných doštičiek.
- Guillainov-Barrého syndróm, pri ktorom imunitný systém poškodzuje nervy a bráni im v správnej funkcii.
- Kawasakiho choroba, ochorenie u detí, pri ktorom sa krvné cievy (artérie) v tele zväčšujú.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Flebogamma DIF

### Nepoužívajte liek Flebogamma DIF

- Ak ste alergický na normálne ľudské imunoglobulíny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak nemáte v krvi dostatok imunoglobulínu typu IgA alebo sa vytvorili protilátky proti IgA.
- Ak máte neznášanlivosť fruktózy, pomerne vzácny vrodený stav, pri ktorom sa nevytvára enzým na rozloženie fruktózy. Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená neznášanlivosť fruktózy ešte zistená a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek (pozri osobitné upozornenia o pomocných látkach na konci tejto časti).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Flebogamma DIF, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- v prípade vysokej rýchlosti podania infúzie.
- ak je vám podávaný Flebogamma DIF po prvýkrát, alebo bola liečba prevedená z iného alternatívneho ľudského normálneho imunoglobulínu (IVIg), alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie (napr. niekoľko týždňov). V takých prípadoch budete starostlivo sledovaný/á počas celej aplikácie infúzie a hodinu po nej pre prípadné zistenie nežiaducich účinkov.

Alergické reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť hlavne vtedy, ak je vo vašej krvi nedostatok imunoglobulínu typu IgA alebo sa vytvoria anti-IgA protilátky.

### Pacienti s už existujúcimi rizikovými faktormi

Prosím, informujte svojho lekára, ak trpíte nejakými ďalšími poruchami a/alebo ochoreniami, pretože ak u vás existujú rizikové faktory pre vznik trombotických príhod (tvorba krvných zrazenín v krvi), je potrebná kontrola. Najmä informujte svojho lekára, pokiaľ máte:

- diabetes
- vysoký krvný tlak
- anamnézu vaskulárneho ochorenia alebo trombózy
- nadváhu
- pokles krvného objemu
- ochorenia, ktoré zvyšujú viskozitu krvi

- vek nad 65 rokov

### Pacienti s problémami s obličkami

Pokiaľ máte ochorenie obličiek a je vám podávaný Flebogamma DIF po prvýkrát, môžu sa u vás zhoršiť problémy s obličkami.

Váš lekár zváži rizikové faktory a prijme potrebné opatrenia, ako je napríklad zníženie rýchlosti infúzie alebo ukončenie liečby.

### Vplyv na krvné testy

Po podaní lieku Flebogamma DIF môžu byť výsledky určitých testov (sérologické testy) počas určitej doby ovplyvnené. Ak sú u vás vykonané krvné testy po podaní lieku Flebogamma DIF, prosím, oznámte osobe, ktorá vám krv odoberá alebo lekárovi, že ste dostali tento liek.

### Zvláštne bezpečnostné upozornenia

Pri výrobe liekov z ľudskej krvi alebo plazmy je dodržiavaný rad opatrení zabraňujúcich prenosu infekcií na pacientov. Patrí sem starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo vylúčenie možných prenášačov infekčných ochorení a testovanie všetkých odberov a plazmových poolov na prítomnosť vírusov/infekcií. Do procesov spracovania krvi a plazmy výrobcovia týchto prípravkov zahrňujú kroky na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam, pri príprave liekov vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to i pre akékoľvek neznáme alebo vznikajúce vírusy či iné infekcie.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné pre tzv. obalené vírusy ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C, a pre neobalené vírusy hepatitídy A a parvovírus B19.

Imunoglobulíny neboli spájané s infekciami vírusu hepatitídy A a parvovírusu B19, predpokladá sa, že protilátky proti týmto infekciám obsiahnuté v týchto prípravkoch majú ochranný charakter.

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku (uvedené na štítku a vonkajšom obale po č. šarže) z dôvodu zabezpečenia záznamu o použitých šaržach.

### **Deti a dospievajúci**

Počas infúzie Flebogamma DIF majú byť sledované vitálne funkcie (telesná teplota, krvný tlak, srdcová frekvencia a frekvencia dýchania).

### **Iné lieky a Flebogamma DIF**

- Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Účinky na vakcíny: Flebogamma DIF môže znížiť účinnosť niektorých typov vakcín (živé oslabené vírusové vakcíny). V prípade vakcín proti rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam musí uplynúť interval 3 mesiacov po podaní tohto lieku a pred podaním tejto vakcíny. V prípade vakcíny proti osýpkam je tento interval až do 1 roka.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

U pacientov sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky (napr. závrate alebo nevoľnosť) počas liečby, ktoré by mohli mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **Flebogamma DIF obsahuje sorbitol**

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu na 1 ml. Ak vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára pred užitím tohto lieku.

**Spontánna alergická reakcia na potraviny obsahujúce fruktózu u osôb starších ako dva roky s problémom znášanlivosti fruktózy môže byť spojená s nástupom nasledovných príznakov: vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky. Preto pred podaním lieku Flebogamma DIF musia byť pacienti vyšetrení na príznaky vrodenej neznášanlivosti fruktózy.**

## **3. Ako používať liek Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF je určený na infúziu do žily (intravenózne podanie). Liek si môžete aplikovať sám, pokiaľ ste boli dostatočne zaškolený nemocničným personálom. Infúziu musíte aplikovať presne podľa inštrukcií tak, aby ste sa vyhli prenosu baktérií. Nikdy si infúziu neaplikujte sám, vždy musí byť prítomný ďalší dospelý.

Veľkosť podávanej dávky závisí od ochorenia a vašej telesnej váhy a bude stanovená vašim lekárom (prosím prečítajte si bod „Inštrukcie pre odborný personál“, ktorý je na konci tejto písomnej informácie pre používateľa).

Na začiatku podávania infúzie dostanete liek Flebogamma DIF pomalou rýchlosťou (0,01-0,02 ml/kg/min). Podľa toho, ako sa budete cítiť, lekár môže postupne zvyšovať rýchlosť infúzie (až do 0,1 ml/kg/min).

## **Použitie u detí starších ako 2 roky**

Dávka u detí sa nelíši od dávok pre dospelých, pretože podávanie závisí od typu ochorenia a telesnej hmotnosti dieťaťa.

## **Ak užijete viac lieku Flebogamma DIF, ako máte**

Ak ste dostali viac lieku Flebogamma DIF, ako ste mali, vaše telo môže byť preťažené nadbytkom tekutiny. To sa môže stať najmä vtedy, ak ste rizikový pacient napr. starší pacient alebo pacient, ktorý má problém s obličkami. Okamžite informujte vášho lekára.

## **Ak zabudnete použiť liek Flebogamma DIF**

Oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a riadte sa jeho pokynmi. Nesmie vám byť aplikovaná dvojité dávka, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vzácné a v izolovaných prípadoch boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky v súvislosti s imunoglobulínmi. **Bezodkladne vyhl'adajte lekársku starostlivosť v prípade, že sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas alebo po aplikácii infúzie:**

- Náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok (ktorého prejavmi sú vyrážka, zníženie krvného tlaku, búšenie srdca, dýchavičnosť, kašeľ, kýchanie, problémy s dýchaním a ďalšie), dokonca i keď sa u vás pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti.
- Prípady prechodnej meningitídy (ktorej prejavmi sú bolesť hlavy, úzkosť alebo neznášanlivosť svetla, stuhnutosť šije).
- Prípady prechodného poklesu počtu červených krviniek v krvi (reverzibilná hemolytická anémia/hemolýza).
- Prípady dočasných kožných reakcií (nežiaduce účinky na vašej koži).
- Zvýšenie hladiny kreatinínu v plazme (test, ktorým sa meria funkčnosť obličiek) a/alebo akútne zlyhanie obličiek (ktorého prejavmi sú bolesť v spodnej časti chrbta, únava, pokles množstva moču).
- Tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu (zvieravá bolesť v oblasti hrudníka s pocitom rýchlo bijúceho srdca), mŕtvica (ochablosť svalov na tvári, v rukách alebo nohách, porucha reči alebo neporozumenie reči ostatných), pľúcna embólia (dýchavičnosť, bolesť na hrudi a únava), hlboká žilová trombóza (bolesť a opuch končatín).

Ďalšie vedľajšie účinky:

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- bolesti hlavy
- reakcie v mieste vpichu
- zvýšená telesná teplota

**Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):**

- pozitívny Coombsov test
- závrate
- zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku
- zápal priedušiek
- kašeľ
- sipot
- bolesti brucha (vrátane bolesti v hornej časti)
- hnačka
- zvracanie
- nevoľnosť
- žihľavka
- svrbenie
- kožná vyrážka
- kontaktná dermitída
- bolesť chrbta
- myalgia (bolesti svalov)
- bolesť kĺbov
- svalové kŕče
- stuhnutosť (pocit chvenia z chladu) alebo zimnica
- asténia (telesná slabosť)
- bolesť
- zápal v mieste vpichu
- reakcie v mieste vpichu (vrátane opuchov, svrbenia a bolesti)
- migrácia implantátu alebo dislokácia (vytlačenie) intravenózneho prístupu

**Neznáme (z dostupných údajov)**

- bolesť na hrudníku



- sčervenanie (očervenenie)
- malátnosť
- dušnosť (ťažkosti s dýchaním)

### Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

Pozorovalo sa, že podiel bolesti hlavy, horúčky, zvýšenej srdcovej frekvencie a nízkeho krvného tlaku bol u detí vyšší ako u dospelých.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať liek Flebogamma DIF

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávať v mrazničke.

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Flebogamma DIF obsahuje

- Liečivo je normálny ľudský imunoglobulín (IVIg). Jeden mililiter obsahuje 50 mg normálneho ľudského imunoglobulínu, z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

Každá 10 ml liekovka obsahuje: 0,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
 Každá 50 ml liekovka obsahuje: 2,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
 Každá 100 ml liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
 Každá 200 ml liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
 Každá 400 ml liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Percentuálne zastúpenie jednotlivých podtried IgG je približne: 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> a 2,2% IgG<sub>4</sub>. Obsahuje stopové množstvo IgA (menej ako 50 mikrogramov/ml).

- Ďalšie zložky sú sorbitol a voda na injekciu (Pozri časť 2. pre ďalšie informácie o pomocných látkach).

### Ako vyzerá Flebogamma DIF a obsah balenia

Flebogamma DIF je infúzny roztok. Roztok je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

Flebogamma DIF je dodávaný ako 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml a 20 g/400 ml roztoku v liekovke.

Veľkosť balenia je 1 liekovka.

Na trhu nemusia byť všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**  
Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +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**  
Laboratoire Novex Pharma  
Tél: +33 (0)1 41 27 59 56

**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

**UK**  
Grifols UK Ltd.  
Tel: +44 845 2413090

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov (pozri časť 3 pre ďalšie informácie):

### **Dávkovanie a spôsob podávania**

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisí od indikácie.

Pri substitučnej liečbe sa dávka riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod.

Odporúčané dávky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
Substitučná liečba primárneho imunodeficitu	- počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg - potom: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Substitučná liečba sekundárneho imunodeficitu	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Kongenitálny AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Hypogamaglobulinémia (< 4 g/l) u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG nad 5 g/l
Imunomodulácia:		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát počas 3 dní  po dobu 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	po dobu 5 dní
Kawasakiho choroba	1,6 - 2 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2 – 5 dní spolu s kyselinou acetylsalicylovou  ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou

Flebogamma DIF má byť v priebehu prvých 30 minút podávaný intravenózne so začiatkovou rýchlosťou 0,01 – 0,02 ml/kg/min. Ak pacient infúziu dobre znáša, je možné postupne zvýšiť rýchlosť podávania až na maximálnu hodnotu 0,1 ml/kg/min.

V priebehu štúdie u pacientov s chronickou ITP bolo dosiahnuté významné zvýšenie hladín krvných doštičiek (64 000/ $\mu$ l), hoci neboli dosiahnuté normálne hladiny.

#### *Pediatrická populácia*

Keďže dávkovanie pre každú indikáciu je určené podľa telesnej hmotnosti a stanovené podľa klinických výstupov za podmienok hore uvedených, dávkovanie u detí nie je odlišné od dávok pre dospelých.

#### **Inkompatibility**

Flebogamma DIF sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Podáva sa iba oddelene intravenóznou cestou.

#### **Osobitné upozornenia**

##### Sorbitol

Jeden mililiter lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou dedičnou intoleranciou fruktózy.

**Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená intolerancia fruktózy (HFI) ešte zistená, a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek.**

**Spontánna alergia na potraviny obsahujúce fruktózu u osôb starších ako dva roky s HFI môže byť spojená s nástupom príznakov (vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky). Pred podaním lieku Flebogamma DIF je potrebné podrobne preveriť anamnézu každého pacienta s ohľadom na príznaky HFI.**

**V prípade nechceného podania a podozrenia na intoleranciu fruktózy, musí byť infúzia okamžite ukončená, a prostredníctvom intenzívnej starostlivosti obnovená normoglykémia a stabilizované všetky orgánové funkcie.**

**Interferencie so stanovením hladín glukózy v krvi nie sú očakávané.**

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

### **Návod na zaobchádzanie a opatrenia na likvidáciu**

Pred aplikáciou je potrebné prípravok zahriať na izbovú teplotu (nie vyššiu ako 30 °C).

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci. Nepoužívajte liek Flebogamma DIF, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## Písomná informácia pre používateľa

### Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Flebogamma DIF a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Flebogamma DIF
3. Ako používať liek Flebogamma DIF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Flebogamma DIF
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Flebogamma DIF a na čo sa používa

##### Čo je Flebogamma DIF

Flebogamma DIF obsahuje normálny ľudský imunoglobulín – vysoko purifikovaný proteín extrahovaný z ľudskej plazmy (súčasť krvi darcov). Tento liek patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú intravenózne imunoglobulíny. Tieto lieky sa používajú na liečbu pacientov v situáciách, keď ich obranný (imunitný) systém dostatočne nepracuje.

##### Na čo sa Flebogamma DIF používa

Liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov), ktorí nemajú dostatočné protilátky (Flebogamma DIF sa používa ako substitučná liečba). Zahŕňa päť skupín:

- Pacienti so syndrómom primárnej imunitnej nedostatočnosti (PID), vrodeným nedostatkom protilátok (skupina 1).
- Hypogamaglobulinémia (stav znamenajúci nízke hladiny imunoglobulínov v krvi)
  - a opakujúce sa bakteriálne infekcie
    - u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou (nádorové ochorenie krvi s nadmernou tvorbou bielych krviniek), u ktorých zlyhala profylaktická liečba antibiotikami (skupina 2).
    - u pacientov s myelómom (nádor obsahujúci bunky odvodené od kostnej drene), u ktorých zlyhala odpoveď na pneumokokovú imunizáciu (skupina 3).
  - u pacientov po transplantácii kmeňových buniek (alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek), ktorým sú dané kmeňové bunky od inej osoby (skupina 4).
- Deti a dospievajúci so syndrómom získaného imunodeficitu (AIDS), kedy liek môže byť užívaný na prevenciu komplikovaných infekcií (skupina 5).

Liečba dospelých, detí a dospievajúcich (2-18 rokov) s určitým autoimunitným ochorením (imunomodulácia). Zahŕňa tri skupiny:

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP), pri ktorej je výrazne znížený počet krvných doštičiek v krvnom riečisku. Krvné doštičky sú dôležitou súčasťou procesu zrážania krvi a zníženie ich počtu môže viesť k nežiaducemu krvácaniu a vzniku podliatin. Liek sa taktiež používa u pacientov v prípade vysokého rizika krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu krvných doštičiek.
- Guillainov-Barrého syndróm, pri ktorom imunitný systém poškodzuje nervy a bráni im v správnej funkcii.
- Kawasakiho choroba, ochorenie u detí, pri ktorom sa krvné cievy (artérie) v tele zväčšujú.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Flebogamma DIF

### Nepoužívajte liek Flebogamma DIF

- Ak ste alergický na normálne ľudské imunoglobulíny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak nemáte v krvi dostatok imunoglobulínu typu IgA alebo sa vytvorili protilátky proti IgA.
- Ak máte neznášanlivosť fruktózy, pomerne vzácny vrodený stav, pri ktorom sa nevytvára enzým na rozloženie fruktózy. Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená neznášanlivosť fruktózy ešte zistená a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek (pozri osobitné upozornenia o pomocných látkach na konci tejto časti).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Flebogamma DIF, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- v prípade vysokej rýchlosti podania infúzie.
- ak je vám podávaný Flebogamma DIF po prvýkrát, alebo bola liečba prevedená z iného alternatívneho ľudského normálneho imunoglobulínu (IVIg), alebo ak uplynul dlhý časový interval od poslednej aplikácie infúzie (napr. niekoľko týždňov). V takých prípadoch budete starostlivo sledovaný/á počas celej aplikácie infúzie a hodinu po nej pre prípadné zistenie nežiaducich účinkov.

Alergické reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť hlavne vtedy, ak je vo vašej krvi nedostatok imunoglobulínu typu IgA alebo sa vytvoria anti-IgA protilátky.

### Pacienti s už existujúcimi rizikovými faktormi

Prosím, informujte svojho lekára, ak trpíte nejakými ďalšími poruchami a/alebo ochoreniami, pretože ak u vás existujú rizikové faktory pre vznik trombotických príhod (tvorba krvných zrazenín v krvi), je potrebná kontrola. Najmä informujte svojho lekára, pokiaľ máte:

- diabetes
- vysoký krvný tlak
- anamnézu vaskulárneho ochorenia alebo trombózy
- nadváhu
- pokles krvného objemu
- ochorenia, ktoré zvyšujú viskozitu krvi

- vek nad 65 rokov

### Pacienti s problémami s obličkami

Pokiaľ máte ochorenie obličiek a je vám podávaný Flebogamma DIF po prvýkrát, môžu sa u vás zhoršiť problémy s obličkami.

Váš lekár zváži rizikové faktory a prijme potrebné opatrenia, ako je napríklad zníženie rýchlosti infúzie alebo ukončenie liečby.

### Vplyv na krvné testy

Po podaní lieku Flebogamma DIF môžu byť výsledky určitých testov (sérologické testy) počas určitej doby ovplyvnené. Ak sú u vás vykonané krvné testy po podaní lieku Flebogamma DIF, prosím, oznámte osobe, ktorá vám krv odoberá alebo lekárovi, že ste dostali tento liek.

### Zvláštne bezpečnostné upozornenia

Pri výrobe liekov z ľudskej krvi alebo plazmy je dodržiavaný rad opatrení zabraňujúcich prenosu infekcií na pacientov. Patrí sem starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo vylúčenie možných prenášačov infekčných ochorení a testovanie všetkých odberov a plazmových poolov na prítomnosť vírusov/infekcií. Do procesov spracovania krvi a plazmy výrobcovia týchto prípravkov zahrňujú kroky na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam, pri príprave liekov vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to i pre akékoľvek neznáme alebo vznikajúce vírusy či iné infekcie.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné pre tzv. obalené vírusy ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C, a pre neobalené vírusy hepatitídy A a parvovírus B19.

Imunoglobulíny neboli spájané s infekciami vírusu hepatitídy A a parvovírusu B19, predpokladá sa, že protilátky proti týmto infekciám obsiahnuté v týchto prípravkoch majú ochranný charakter.

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku (uvedené na štítku a vonkajšom obale po č. šarže) z dôvodu zabezpečenia záznamu o použitých šaržiah.

### **Deti a dospievajúci**

Počas infúzie Flebogamma DIF majú byť sledované vitálne funkcie (telesná teplota, krvný tlak, srdcová frekvencia a frekvencia dýchania).

### **Iné lieky a Flebogamma DIF**

- Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.
- Účinky na vakcíny: Flebogamma DIF môže znížiť účinnosť niektorých vakcín (živé oslabené vírusové vakcíny). V prípade vakcín proti rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam musí uplynúť interval 3 mesiacov po podaní tohto lieku a pred podaním tejto vakcíny. V prípade vakcíny proti osýpkam je tento interval až do 1 roka.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

U pacientov sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky (napr. závrate alebo nevoľnosť), ktoré by mohli mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **Flebogamma DIF obsahuje sorbitol**

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu na 1 ml. Ak vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, kontaktujte vášho lekára pred užitím tohto lieku.

**Spontánna alergická reakcia na potraviny obsahujúce fruktózu u osôb starších ako dva roky s problémom znášanlivosti fruktózy môže byť spojená s nástupom nasledovných príznakov: vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky. Preto pred podaním lieku Flebogamma DIF musia byť pacienti vyšetrení na príznaky vrodenej neznášanlivosti fruktózy.**

## **3. Ako používať liek Flebogamma DIF**

Flebogamma DIF je určený na infúziu do žily (intravenózne podanie). Liek si môžete aplikovať sám, pokiaľ ste boli dostatočne zaškolený nemocničným personálom. Infúziu musíte aplikovať presne podľa inštrukcií tak, aby ste sa vyhlí prenosu baktérií. Nikdy si infúziu neaplikujte sám, vždy musí byť prítomný ďalší dospelý.

Veľkosť podávanej dávky závisí od ochorenia a vašej telesnej váhy a bude stanovená vašim lekárom (prosím prečítajte si bod „Inštrukcie pre odborný personál“, ktorý je na konci tejto písomnej informácie pre používateľa).

Na začiatku podávania infúzie dostanete liek Flebogamma DIF pomalou rýchlosťou (0,01 ml/kg/min). Podľa toho, ako sa budete cítiť, lekár môže postupne zvyšovať rýchlosť infúzie (až do 0,08 ml/kg/min).

## **Použitie u detí starších ako 2 roky**

Dávka u detí sa nelíši od dávok pre dospelých, pretože podávanie závisí od typu ochorenia a telesnej hmotnosti dieťaťa.

## **Ak užijete viac lieku Flebogamma DIF, ako máte**

Ak ste dostali viac lieku Flebogamma DIF, ako ste mali, vaše telo môže byť preťažené nadbytkom tekutiny. To sa môže stať najmä vtedy, ak ste rizikový pacient napr. starší pacient alebo pacient, ktorý má problém s obličkami. Okamžite informujte vášho lekára.

## **Ak zabudnete použiť liek Flebogamma DIF**

Oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a riaďte sa jeho pokynmi. Nesmie vám byť aplikovaná dvojitá dávka, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.



Vzácné a v izolovaných prípadoch boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky v súvislosti s imunoglobulínmi. **Bezodkladne vyhl'adajte lekársku starostlivosť v prípade, že sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas alebo po aplikácii infúzie:**

- Náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok (ktorého prejavmi sú vyrážka, zníženie krvného tlaku, búšenie srdca, dýchavičnosť, kašeľ, kýchanie, problémy s dýchaním a ďalšie), dokonca i keď sa u vás pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti.
- Prípady prechodnej meningitídy (ktorej prejavmi sú bolesť hlavy, úzkosť alebo neznášanlivosť svetla, stuhnutosť šije).
- Prípady prechodného poklesu počtu červených krviniek v krvi (reverzibilná hemolytická anémia/hemolýza).
- Prípady dočasných kožných reakcií (nežiaduce účinky na vašej koži).
- Zvýšenie hladiny kreatinínu v plazme (test, ktorým sa meria funkčnosť obličiek) a/alebo akútne zlyhanie obličiek (ktorého prejavmi sú bolesť v spodnej časti chrbta, únava, pokles množstva moču).
- Tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu (zvieravá bolesť v oblasti hrudníka s pocitom rýchlo bijúceho srdca), mŕtvica (ochablosť svalov na tvári, v rukách alebo nohách, porucha reči alebo neporozumenie reči ostatných), pľúcna embólia (dýchavičnosť, bolesť na hrudi a únava), hlboká žilová trombóza (bolesť a opuch končatín).

Ďalšie vedľajšie účinky:

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- bolesti hlavy

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- tachykardia (zrýchlená srdcová činnosť)
- hypotenzia (nízky krvný tlak)
- pocit na zvracanie
- bolesti chrbta
- myalgia (bolesti svalov)
- bolesť
- horúčka (zvyšená telesná teplota)
- stuhnutosť (pocit chvenia z chladu) alebo zimnica

**Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):**

- chrípka
- močová infekcia
- zníženie počtu červených a bielych krviniek
- anorexia (strata chuti do jedla)
- závrate (nevoľnosť z pohybu)
- koreňový syndróm (bolesť šije alebo chrbta a iné príznaky ako znížená citlivosť, štipanie a slabosť ramien alebo nôh)
- vazovagálna synkopa (prechodná strata vedomia)
- tremor (tras)
- konjunktivitída (zápal očných spojiviek)
- makulopatia (ochorenie makuly, škvrny na očnej sietnici)
- fotofóbia (neprimeraná precitlivenosť na svetlo)
- bolesť uší
- vertigo (závrate)
- zníženie alebo zvýšenie krvného tlaku
- návaly horúčavy (sčervenanie)
- hematóm (podliatina)
- trombóza
- nadmerná tvorba hlienu v zadnej časti nosa

- bolesť dutín
- sipot
- bolesti brucha (zahŕňajúce povrchovú i vnútornú bolesť brucha)
- hnačka
- nadúvanie
- zvracanie
- akné
- ekchymóza (rozsiahla kožná podliatina)
- erytém (sčervenanie kože)
- svrbenie
- kožná vyrážka
- artralgia (bolesť kĺbov)
- svalové kŕče alebo svalové napätie
- bolesť šije
- bolesť končatín
- tlak na hrudi/bolesť na hrudi
- pocit chladu
- reakcia na infúziu a reakcia v mieste vpichu (vrátane sčervenania v mieste vpichu a bolesť v mieste vpichu)
- únava
- pocit neľudu (nervozita)
- príznaky podobné chrípke
- malátnosť
- periférny edém (opuch)
- zníženie hemoglobínu
- zvýšenie srdcového tepu

**Neznáme (z dostupných údajov):**

- dušnosť (ťažkosti s dýchaním)

**Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich**

Pozorovalo sa, že podiel bolesti hlavy, zimnice, horúčky, nevoľnosti, vracania, nízkeho krvného tlaku, zvýšenej srdcovej frekvencie a bolesti chrbta bol u detí vyšší ako u dospelých. Cyanóza (nedostatok kyslíka v krvi) bola hlásená u jedného dieťaťa, ale nie u dospelých.

Vedľajšie účinky môžu byť znížené prechodom na užívanie lieku Flebogamma DIF 50 mg/ml. V prípade zvýšenia výskytu vedľajších účinkov sa poraďte so svojím lekárom.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať liek Flebogamma DIF**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Flebogamma DIF obsahuje**

- Liečivo je normálny ľudský imunoglobulín (IVIg). Jeden mililiter obsahuje 100 mg normálneho ľudského imunoglobulínu, z ktorého najmenej 97% tvorí IgG.

Každá 50 ml liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 100 ml liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Každá 200 ml liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Percentuálne zastúpenie jednotlivých podtried IgG je približne: 66,6% IgG<sub>1</sub>, 27,9% IgG<sub>2</sub>, 3,0% IgG<sub>3</sub> a 2,5% IgG<sub>4</sub>. Obsahuje stopové množstvo IgA (menej ako 100 mikrogramov/ml).

- Ďalšie zložky sú sorbitol a voda na injekciu (Pozri časť 2. pre ďalšie informácie o pomocných látkach).

### **Ako vyzerá Flebogamma DIF a obsah balenia**

Flebogamma DIF je infúzny roztok. Roztok je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

Flebogamma DIF je dodávaný ako 5 g/50 ml, 10 g/100 ml a 20 g/200 ml.

Veľkosť balenia je 1 liekovka.

Na trhu nemusia byť všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/**

**LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +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**

Laboratoire Novex Pharma

Tél: +33 (0)1 41 27 59 56

**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

**UK**  
Grifols UK Ltd.  
Tel: +44 845 2413090

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov (pozri časť 3 pre ďalšie informácie):

**Dávkovanie a spôsob podávania**

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisí od indikácie.

Pri substitučnej liečbe sa dávka riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod:

Odporúčané dávky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka</b>	<b>Interval infúzií</b>
Substitučná liečba primárneho imunodeficitu	- počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg - potom: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Substitučná liečba sekundárneho imunodeficitu	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG najmenej 5 - 6 g/l
Kongenitálny AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Hypogamaglobulinémia (< 4 g/l) u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG nad 5 g/l
Imunomodulácia:		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát počas 3 dní  po dobu 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	po dobu 5 dní
Kawasakiho choroba	1,6 - 2 g/kg alebo	v rozdelených dávkach po dobu 2 - 5 dní spolu s kyselinou acetylsalicylovou

	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
--	--------	---

Flebogamma DIF má byť v priebehu prvých 30 minút podávaný intravenózne so začiatočnou rýchlosťou 0,01 ml/kg/min. Ak je infúzia naďalej znášaná, je rýchlosť v druhých 30 minútach infúzie 0,02 ml/kg/min. Ak je znovu tolerovaná, je rýchlosť v tretích 30 minútach infúzie 0,04 ml/kg/min. Ak pacient infúziu dobre znáša, je možné rýchlosť v 30-minútových intervaloch postupne zvyšovať o 0,02 ml/kg/min až na maximálnu rýchlosť 0,08 ml/kg/min.

Bolo hlásené, že frekvencia nežiaducich účinkov IVIg narastá s rýchlosťou infúzie. Rýchlosť infúzie by mala byť na začiatku pomalá. Ak sa nevyskytnú žiadne nežiaduce účinky, môže sa neskôr rýchlosť pomaly zvýšiť až na najvyššiu rýchlosť. U pacientov s nežiaducimi účinkami v minulosti sa odporúča znížiť rýchlosť infúzie i v neskoršej fáze s limitom maximálnej rýchlosti 0,04 ml/kg/min alebo podať IVIg v 5% koncentrácii.

#### *Pediatriká populácia*

Keďže dávkovanie pre každú indikáciu je určené podľa telesnej hmotnosti a stanovené podľa klinických výstupov za podmienok hore uvedených, dávkovanie u detí nie je odlišné od dávok pre dospelých.

#### **Inkompatibility**

Flebogamma DIF sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Podáva sa iba oddelene intravenóznou cestou.

#### **Osobitné upozornenia**

##### **Sorbitol**

**Jeden mililiter lieku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento liek nesmie byť použitý u pacientov so vzácnou dedičnou intoleranciou fruktózy.**

**Pretože u dojčiat a malých detí (vo veku 0-2 rokov) nemusí byť vrodená intolerancia fruktózy (HFI) ešte zistená, a môže byť smrteľná, nesmie im byť podaný tento liek.**

**Spontánna alergia na potraviny obsahujúce fruktózu u osôb starších ako dva roky s HFI môže byť spojená s nástupom príznakov (vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatie, retardácia telesnej váhy a výšky). Pred podaním lieku Flebogamma DIF je potrebné podrobne preveriť anamnézu každého pacienta s ohľadom na príznaky HFI.**

**V prípade nechceného podania a podozrenia na intoleranciu fruktózy, musí byť infúzia okamžite ukončená, a prostredníctvom intenzívnej starostlivosti obnovená normoglykémia a stabilizované všetky orgánové funkcie.**

**Interferencie so stanovením hladín glukózy v krvi nie sú očakávané.**

Pri každom podaní lieku Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

#### **Návod na zaobchádzanie a opatrenia na likvidáciu**

Pred aplikáciou je potrebné prípravok zahriať na izbovú teplotu (nie vyššiu ako 30 °C).

Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci. Nepoužívajte liek Flebogamma DIF, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.