

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):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Minimálna hladina protilátok IgG proti osýpkam je 4,5 IU/ml.

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 (*primary immunodeficiency syndrome*, PID) so zníženou tvorbou protilátok
- Sekundárne imunodeficity (*secondary immunodeficiencies*, SID) u pacientov so závažnými alebo rekurentnými infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a buď s **preukázaným**

zlyhaním špecifických protilátok (*proven specific antibody failure, PSAF*)* alebo so sérovou hladinou IgG < 4 g/l

*PSAF= neschopnosť dosiahnuť aspoň dvojnásobné zvýšenie titra IgG protilátok proti vakcíne s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii u vnímavých dospelých, detí a dospievajúcich (2 – 18 rokov), u ktorých je aktívna imunizácia kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Je možné zvážiť oficiálne odporúčanie použitia intravenózných ľudských imunoglobulínov pri profylaxii osýpok pred/po expozícii a pri aktívnej imunizácii.

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

- Primárna imunitná trombocytopénia (ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov.
- Guillainov-Barrého syndróm.
- Kawasakiho choroba (spolu s kyselinou acetylsalicylovou, pozri časť 4.2).
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (*chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP*).
- Multifokálna motorická neuropatia (*multifocal motor neuropathy, MMN*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IVIg musí byť zahájená a monitorovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porúch imunitného systému.

Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

Dávka sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávka podávaná na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. 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 6 g/l alebo hodnota v rámci normálneho referenčného rozmedzia pre populáciu v danom veku. Dosiahnutie rovnovážneho stavu (ustálený stav hladín IgG) trvá približne 3 - 6 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 3 – 4 týždne.

Na dosiahnutie minimálnej hladiny IgG 6 g/l je potrebná dávka rádovo 0,2 - 0,8 g/kg/mesiac. Interval dávkovania po dosiahnutí rovnovážneho stavu je 3 - 4 týždne.

Minimálne hodnoty IgG sa majú stanoviť a hodnotiť v súvislosti s incidenciou infekcie. Na zníženie miery výskytu bakteriálnych infekcií je nevyhnutné zvýšiť dávku na dosiahnutie zvýšenia predtým znížených hodnôt.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficitoch (podľa definície v časti 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé 3 – 4 týždne.

Minimálne hladiny IgG sa majú stanoviť a hodnotiť v spojení s incidenciou infekcie. Dávka sa má podľa potreby upraviť tak, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám. U pacientov s pretrvávajúcou infekciou môže byť potrebné zvýšenie dávky; zníženie dávky je možné zvážiť v prípadoch, keď u pacienta pretrváva stav bez infekcie.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Profylaxia po expozícii

Ak bol vnímavý pacient vystavený osýpkam, čo najskôr a do 6 dní po expozícii podaná dávka 0,4 g/kg má poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 2 týždňov. Hladiny v sére sa majú po 2 týždňoch skontrolovať a zadokumentovať. Na udržanie sérovej hladiny > 240 mIU/ml môže byť potrebné po 2 týždňoch opakovane podať dávku 0,4 g/kg.

Ak bol osýpkam vystavený pacient s PID/SID, ktorý pravidelne dostáva infúzie IVIg, má sa zvážiť podanie mimoriadnej dávky IVIg čo najskôr a do 6 dní po expozícii. Dávka 0,4 g/kg má poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 2 týždňov.

Profylaxia pred expozíciou

Ak je u pacienta s PID/SID, ktorý dostáva udržiavaciu dávku IVIg menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, riziko vystavenia osýpkam, má sa táto dávka jedenkrát zvýšiť na 0,53 g/kg. To by malo poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 22 dní po infúzii.

Imunomodulácia pri:

Primárnej imunitnej trombocytopenii

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

- 0,8 - 1 g/kg 1. deň, túto dávku je možné opakovať raz za tri dni
- 0,4 g/kg denne po dobu 2 – 5 dní. V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

Guillainovom-Barrého syndróme

0,4 g/kg /deň po dobu 5 dní (dávkovanie je možné opakovať v prípade relapsu).

Kawasakiho chorobe

Je potrebné podať 2,0 g/kg ako jednu dávku. Pacienti by mali byť súbežne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatii (CIDP)

Počiatočná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacie dávky: 1 g/kg v priebehu 1 - 2 po sebe nasledujúcich dní každé 3 týždne.

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; liečba sa má prerušiť, ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe odpovede pacienta na liečbu a dĺžku trvania odpovede. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Multifokálnej motorickej neuropatii (MMN)

Počiatočná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacia dávka: 1 g/kg každé 2 - 4 týždne alebo 2 g/kg každých 4 - 8 týždňov

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; liečba sa má prerušiť, ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe odpovede pacienta na liečbu a dĺžku trvania odpovede. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
<u>Substitučná liečba:</u>		
Syndrómy primárneho imunodeficitu	Počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržiavacia dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Sekundárne imunodeficity (podľa definície v časti 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
<u>Profylaxia osýpok pred/po expozícii:</u>		
Profylaxia po expozícii u vnímavých pacientov	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, s možnosťou opakovania jedenkrát po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia po expozícii u pacientov s PID/SID	0,4 g/kg	Ako doplnok k udržiavacej liečbe podanie jednej mimoriadnej dávky do 6 dní od expozície
Profylaxia pred expozíciou u pacientov s PID/SID	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, má sa dávka zvýšiť jedenkrát najmenej na 0,53 g/kg
<u>Imunomodulácia:</u>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát v priebehu 3 dní 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Počiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní v rozdelených dávkach každé 3 týždne v priebehu 1 - 2 dní
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Počiatočná dávka: 2 g/kg	v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
	Udržiavacia dávka 1 g/kg	každé 2 - 4 týždne
	alebo 2 g/kg	každých 4 - 8 týždňov v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní

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 musí sa stanoviť podľa klinického účinku za podmienok hore uvedených.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Neupravujte dávku, pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, pozri časť 4.4.

Staršie osoby

Neupravujte dávku, pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, pozri časť 4.4.

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. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť podávania alebo sa musí infúzia ukončiť. Ak pacient infúziu dobre znáša, je možné postupne zvýšiť rýchlosť podávania až na maximálnu hodnotu 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (ľudské imunoglobulíny) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časti 4.4 a 6.1).

Vrodená 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.

Pacienti so selektívnym deficitom IgA, u ktorých sa vytvorili protilátky proti IgA, pretože podanie lieku s obsahom IgA môže vyvolať anafylaxiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sorbitol

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaných liekov.

Opatrenia pri používaní

Aby sa predišlo možným komplikáciám, ubezpečte sa, že:

- pacienti nie sú citliví na normálny ľudský imunoglobulín, a to najskôr prvým pomalým podaním 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 lieku alebo pacienti, u ktorých uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej infúzie, musia byť sledovaní počas prvej aplikácie infúzie a hodinu po aplikácii prvej infúzie v kontrolovaných podmienkach zdravotníckeho zariadenia, aby sa zachytili prípadné nežiaduce účinky a aby sa zabezpečilo, že ak sa vyskytnú problémy, môže byť okamžite poskytnutá neodkladná liečba. Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní najmenej po dobu 20 minút po podaní.

U všetkých pacientov podanie IVIg lieku vyžaduje:

- adekvátnu hydratáciu pred začatím podávania infúzie IVIg
- sledovanie objemu vylúčeného moču
- sledovanie hladín sérového kreatinínu
- zamedzenie súbežného použitia kľúčkových diuretík (pozri časť 4.5).

V prípade nežiaducej reakcie je potrebné buď znížiť rýchlosť infúzie alebo infúziu zastaviť.

Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaduceho účinku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Niektoré nežiaduce reakcie (napr. bolesť hlavy, sčervenanie, zimnica, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť dolnej časti chrbta, nauzea a hypotenzia) môžu súvisieť s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas podávania infúzie musia byť pacienti dôkladne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie

- u pacientov, ktorým sa normálny ľudský imunoglobulín aplikuje prvýkrát alebo v zriedkavých prípadoch pri zmene prípravku normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo pri podaní po dlhom časovom intervale od poslednej infúzie
- u pacientov s aktívnou infekciou alebo základným chronickým zápalovým ochorením

Precitlivenosť

Hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé.

Anafylaxia sa môže vyvinúť u pacientov:

- s nedetegovateľným IgA, ktorí majú protilátky proti IgA
- ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom

V prípade šoku je nutné poskytnúť štandardnú protišokovú terapiu.

Tromboembolizmus

Je klinicky dokázaná spojitosť medzi podaním IVIg liekov 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 liekov 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 lieky 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, súbežná aplikácia nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

Pred infúziou IVIg sa majú v príslušných intervaloch stanoviť renálne parametre, najmä u pacientov, u ktorých sa vyhodnotilo potenciálne zvýšené riziko vzniku akútneho renálneho zlyhania. U pacientov s rizikom akútneho renálneho zlyhania sa IVIg lieky majú podávať minimálnou rýchlosťou a v minimálnej možnej dávke. V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné zvážiť prerušenie podávania IVIg.

I keď prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spojené s užívaním mnohých registrovaných IVIg liekov 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 liekov neobsahujúcich tieto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndróm aseptickkej meningitídy (*aseptic meningitis syndrome, AMS*)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený AMS. Syndróm obvykle začína v priebehu niekoľkých hodín až 2 dní po IVIg liečbe. Testy cerebrospinálnej tekutiny (*cerebrospinal fluid*, CSF) často preukazujú pleocytózu až niekoľko tisíc buniek/mm³, 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).

Pacienti, ktorí majú tieto prejavy a príznaky, majú podstúpiť dôkladné neurologické vyšetrenie, vrátane štúdií CSF, za účelom vylúčenia iných príčin meningitídy.

Prerušenie liečby IVIg spôsobilo počas niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov.

Hemolytická anémia

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

Neutropénia/leukopénia

Po liečbe IVIg boli hlásené prípady prechodného poklesu neutrofilov a/alebo epizódy neutropénie, niekedy závažné. Vyskytujú sa typicky v priebehu hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne sa upraví v priebehu 7 až 14 dní.

Akútne poškodenie pľúc súvisiace s transfúziou (TRALI)

U pacientov liečených IVIg boli hlásené prípady akútneho nekardiogenného pľúcneho edému (akútneho poškodenia pľúc súvisiaceho s transfúziou [*transfusion related acute lung injury*, TRALI]). TRALI je charakterizované ťažkou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Príznaky TRALI sa zvyčajne vyvíjajú počas transfúzie alebo v priebehu 6 hodín po transfúzii, často v priebehu 1-2 hodín. Preto musia byť pacienti, ktorým sa IVIg podáva, dôkladne monitorovaní a v prípade pľúcnych nežiaducich reakcií sa musí infúzia IVIg okamžite ukončiť. TRALI je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje okamžitú liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Interferencia so sérologickými skúškami

Po podaní 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 pri vírusoch s obalom ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pri vírusoch bez obalu ako sú vírus hepatitídy A 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 Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 7,35 mg sodíka na 100 ml, čo zodpovedá 0,37% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

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 lieku 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.

Kľúčkové diuretiká

Je potrebné vyvarovať sa súbežného použitia kľúčkových diuretík.

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 podávaný len s veľkou opatrnosťou. Pri IVIg liekoch bol preukázaný prestup cez placentu, zvyšujúci sa v priebehu tretieho trimestra.

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky v priebehu gravidity, na plod ani na novorodenca.

Dojčenie

Bezpečnosť použitia tohto lieku u dojčiacich žien nebola v kontrolovaných klinických skúšaní stanovená a preto sa môže dojčiacim ženám podať len s opatrnosťou. Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Neočakáva sa negatívny účinok u dojčených novorodencov/detí.

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 závraty, 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

Nežiaduce reakcie spôsobené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (podľa klesajúcej frekvencie) zahŕňajú (pozri časť 4.4):

- zimnicu, bolesť hlavy, závraty, horúčku, vracanie, alergické reakcie, nauzeu, bolesť kĺbov, nízky krvný tlak a miernu bolesť v dolnej časti chrbtice
- reverzibilné hemolytické reakcie; predovšetkým u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu vyžadujúcu transfúziu

- (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, aj keď sa precitlivosť u pacienta pri predchádzajúcich podaniach neprejavila
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožného *lupus erythematosus* –frekvencia neznáma)
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie, ako je infarkt myokardu, mŕtvica, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza
- prípady reverzibilnej aseptickkej meningitídy
- prípady zvýšenej hladiny kreatinínu v sére a/alebo výskyt akútneho renálneho zlyhania
- prípady akútneho poškodenia pľúc súvisiaceho s transfúziou (TRALI)

Informácie o bezpečnosti ohľadne prenosných agensov, pozri časť 4.4.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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.

Zdroj bezpečnostnej databázy z klinických skúšaní a štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh pri celkovom počte 128 pacientov užívajúcich liek Flebogamma DIF 50 mg/ml (celkove 1 318 infúzií)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia podľa počtu pacientov	Frekvencia podľa počtu infúzií
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Menej časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Menej časté	Zriedkavé
Psychické poruchy	Abnormálne správanie	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Migréna	Menej časté	Zriedkavé
	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Časté
	Závraty	Časté	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté	Časté
	Kardiovaskulárna porucha	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev	Hypertenzia	Časté	Menej časté
	Diastolická hypertenzia	Časté	Menej časté
	Systolická hypertenzia	Menej časté	Menej časté
	Hypotenzia	Časté	Časté
	Diastolická hypotenzia	Časté	Časté
	Kolísanie krvného tlaku	Menej časté	Zriedkavé
	Sčervnenie	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchitída	Časté	Menej časté
	Dyspnoe	Menej časté	Zriedkavé
	Astma	Menej časté	Zriedkavé
	Epistaxa	Menej časté	Zriedkavé
	Produktívny kašeľ	Menej časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia podľa počtu pacientov	Frekvencia podľa počtu infúzií
	Kašeľ	Menej časté	Zriedkavé
	Bronchitída, sipot	Časté	Menej časté
	Laryngeálna bolesť	Menej časté	Zriedkavé
	Neprijemný pocit v nose	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté	Menej časté
	Vracanie	Časté	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Časté	Menej časté
	Bolesť brucha	Časté	Menej časté
	Nauzea	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrživá vyrážka	Menej časté	Menej časté
	Kontaktná dermatitída	Menej časté	Zriedkavé
	Žihľavka	Časté	Menej časté
	Svrbenie	Menej časté	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté	Zriedkavé
	Hyperhidróza	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť kĺbov	Časté	Menej časté
	Myalgia	Časté	Menej časté
	Bolesť chrbta	Časté	Menej časté
	Bolesť šije	Menej časté	Zriedkavé
	Bolesť končatín	Menej časté	Zriedkavé
	Svalové kŕče	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Zadržiavanie moču	Menej časté	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka	Veľmi časté	Časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté	Zriedkavé
	Periferný edém	Menej časté	Zriedkavé
	Zimnica	Časté	Menej časté
	Stuhnutosť	Časté	Menej časté
	Bolesť	Časté	Menej časté
	Asténia	Menej časté	Zriedkavé
	Reakcie v mieste vpichu	Časté	Menej časté
	Erytém v mieste infúzie	Menej časté	Zriedkavé
	Extravazácia v mieste infúzie	Menej časté	Zriedkavé
	Svrbenie v mieste vpichu	Menej časté	Zriedkavé
	Zápal v mieste infúzie	Menej časté	Zriedkavé
	Zdureníe v mieste vpichu	Menej časté	Zriedkavé
	Edém v mieste vpichu	Menej časté	Zriedkavé
	Bolesť v mieste infúzie	Menej časté	Zriedkavé
	Bolesť v mieste vpichu	Menej časté	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený krvný tlak	Menej časté	Zriedkavé
	Zvýšený systolický krvný tlak	Časté	Menej časté
	Znížený systolický krvný tlak	Menej časté	Menej časté
	Zvýšená telesná teplota	Časté	Menej časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté	Zriedkavé
	Pozitívny Coombsov test	Časté	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcia súvisiaca s infúziou	Menej časté	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, dyspnoe, nevoľnosť, vracanie, 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite, obzvlášť u rizikových pacientov, vrátane dojčiat, pacientov v staršom veku a pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4).

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 podtypov 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 ($64\,000/\mu\text{l}$), 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

Absorpcia

Normálny ľudský imunoglobulín je po intravenózne aplikácii ihneď a úplne biologicky dostupný v obehu príjemcu.

Distribúcia

Relatívne rýchlo je distribuovaný medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou; po približne 3-5 dňoch je dosiahnutá rovnováha medzi intra- a extravaskulárnym priestorom.

Eliminácia

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 dospelých.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii (pozri referencie)

U vnímavých pacientov sa s ohľadom na *profylaxiu osýpok pred/po expozícii* neuskutočnili žiadne klinické štúdie.

Flebogamma DIF 50 mg/ml spĺňa minimálnu prahovú hodnotu špecifikácie účinnosti protilátok proti vírusu osýpok, ktorá je 0,36-násobok štandardu Centra pre hodnotenie biologických liečiv a výskum (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*). Dávkovanie je založené na farmakokinetických výpočtoch, ktoré zohľadňujú telesnú hmotnosť, objem krvi a polčas eliminácie imunoglobulínov. Tieto výpočty predikujú, že:

- titer v sére v 13,5. deň = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg) Toto poskytuje bezpečnú hranicu, ktorá je dvojnásobná ako je ochranný titer 120 mIU/ml podľa WHO
- titer v sére v 22. deň ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg)
- titer v sére v 22. deň ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – profylaxia pred expozíciou)

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 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 ani s inými IVIg liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Neuchovávajú sa 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 teplotu miestnosti (nie vyššiu ako 30 °C).

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/1/07/404/001-005

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):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Minimálna hladina protilátok IgG proti osýpkam je 9 IU/ml.

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 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 (*primary immunodeficiency syndrome*, PID) so zníženou tvorbou protilátok
- Sekundárne imunodeficiency (*secondary immunodeficiencies*, SID) u pacientov so závažnými alebo rekurentnými infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a buď s **preukázaným zlyhaním špecifických protilátok (*proven specific antibody failure*, PSAF)*** alebo so sérovou hladinou IgG < 4 g/l

*PSAF= neschopnosť dosiahnuť aspoň dvojnásobné zvýšenie titra IgG protilátok proti vakcíne s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii u vnímavých dospelých, detí a dospievajúcich (2 – 18 rokov), u ktorých je aktívna imunizácia kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Je možné zvážiť oficiálne odporúčanie použitia intravenózných ľudských imunoglobulínov pri profylaxii osýpok pred/po expozícii a pri aktívnej imunizácii.

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

- Primárna imunitná trombocytopénia (ITP), u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov.
- Guillainov-Barrého syndróm.
- Kawasakiho choroba (spolu s kyselinou acetylsalicylovou, pozri časť 4.2).
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (*chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP).
- Multifokálna motorická neuropatia (*multifocal motor neuropathy*, MMN).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IVIg musí byť zahájená a monitorovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porúch imunitného systému.

Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

Dávka sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávka podávaná na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. 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 6 g/l alebo hodnota v rámci normálneho referenčného rozmedzia pre populáciu v danom veku. Dosiahnutie rovnovážneho stavu (ustálený stav hladín IgG) trvá približne 3 – 6 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 3 – 4 týždne.

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

Minimálne hodnoty IgG sa majú stanoviť a hodnotiť v súvislosti s incidenciou infekcie. Na zníženie miery výskytu bakteriálnych infekcií je nevyhnutné zvýšiť dávku na dosiahnutie zvýšenia predtým znížených hodnôt.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficitoch (podľa definície v časti 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé 3 – 4 týždne.

Minimálne hladiny IgG sa majú stanoviť a hodnotiť v spojení s incidenciou infekcie. Dávka sa má podľa potreby upraviť tak, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám. U pacientov s pretrvávajúcou infekciou môže byť potrebné zvýšenie dávky; zníženie dávky je možné zvážiť v prípadoch, keď u pacienta pretrváva stav bez infekcie.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Profylaxia po expozícii

Ak bol vnímavý pacient vystavený osýpkam, čo najskôr a do 6 dní po expozícii podaná dávka 0,4 g/kg má poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 2 týždňov. Hladiny v sére sa majú po 2 týždňoch skontrolovať a zadokumentovať. Na udržanie sérovej hladiny > 240 mIU/ml môže byť potrebné po 2 týždňoch opakovane podať dávku 0,4 g/kg.

Ak bol osýpkam vystavený pacient s PID/SID, ktorý pravidelne dostáva infúzie IVIg, má sa zvážiť podanie mimoriadnej dávky IVIg čo najskôr a do 6 dní po expozícii. Dávka 0,4 g/kg má poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 2 týždňov.

Profylaxia pred expozíciou

Ak je u pacienta s PID/SID, ktorý dostáva udržiavaciu dávku IVIg menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, riziko vystavenia osýpkam, má sa táto dávka jedenkrát zvýšiť na 0,53 g/kg. To by malo poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam počas najmenej 22 dní po infúzii.

Imunomodulácia pri:

Primárnej imunitnej trombocytopénii

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

- 0,8 - 1 g/kg 1. deň, túto dávku je možné opakovať raz za tri dni
- 0,4 g/kg denne po dobu 2 -5 dní. V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

Guillainovom-Barrého syndróme

0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní (dávkovanie je možné opakovať v prípade relapsu).

Kawasakiho chorobe

Je potrebné podať 2,0 g/kg ako jednu dávku. Pacienti majú byť súbežne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatii (CIDP)

Počiatočná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacie dávky: 1 g/kg v priebehu 1 - 2 po sebe nasledujúcich dní každé 3 týždne.

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; liečba sa má prerušiť, ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe odpovede pacienta na liečbu a dĺžku trvania odpovede. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Multifokálnej motorickej neuropatii (MMN)

Počiatočná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní

Udržiavacia dávka: 1 g/kg každé 2 - 4 týždne alebo 2 g/kg každých 4 - 8 týždňov

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; liečba sa má prerušiť, ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe odpovede pacienta na liečbu a dĺžku trvania odpovede. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
<u>Substitučná liečba:</u>		
Syndrómy primárneho imunodeficitu	Počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržiavacia dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Sekundárne imunodeficity (podľa definície v časti 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
<u>Profylaxia osýpok pred/po expozícii:</u>		
Profylaxia po expozícii u vnímavých pacientov	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, s možnosťou opakovania jedenkrát po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia po expozícii u pacientov s PID/SID	0,4 g/kg	Ako doplnok k udržiavacej liečbe podanie jednej mimoriadnej dávky do 6 dní od expozície
Profylaxia pred expozíciou u pacientov s PID/SID	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, má sa dávka zvýšiť jedenkrát najmenej na 0,53 g/kg
<u>Imunomodulácia:</u>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát v priebehu 3 dní 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Počiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní v rozdelených dávkach každé 3 týždne v priebehu 1 - 2 dní
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Počiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka 1 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní každé 2 - 4 týždne každých 4 - 8 týždňov v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní

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

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Neupravujte dávku, pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, pozri časť 4.4.

Staršie osoby

Neupravujte dávku, pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Flebogamma DIF 100 mg/ml má byť v priebehu prvých 30 minút podávaný intravenózne so začiatočnou rýchlosťou 0,01 ml/kg/min. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť podávania alebo sa musí infúzia ukončiť. Ak pacient infúziu dobre znáša, je rýchlosť v druhých 30 minútach infúzie 0,02 ml/kg/min. Ak je infúzia 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 (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (ľudské imunoglobulíny) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časti 4.4 a 6.1).

Vrodená 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.

Pacienti so selektívnym deficitom IgA, u ktorých sa vytvorili protilátky proti IgA, pretože podanie lieku s obsahom IgA môže vyvolať anafylaxiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sorbitol

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktné nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaných liekov.

Opatrenia pri používaní

Aby sa predišlo možným komplikáciám, ubezpečte sa, že:

- pacienti nie sú citliví na normálny ľudský imunoglobulín, a to najskôr prvým pomalým podaním prípravku (počiatočnou rýchlosťou 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 lieku alebo pacienti, u ktorých uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej infúzie, musia byť sledovaní počas prvej aplikácie infúzie a hodinu po aplikácii prvej infúzie v kontrolovaných podmienkach zdravotníckeho zariadenia, aby sa zachytili prípadné nežiaduce účinky a aby sa zabezpečilo, že ak sa vyskytnú problémy, môže byť okamžite poskytnutá neodkladná liečba. Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní najmenej po dobu 20 minút po podaní.

U všetkých pacientov podanie IVIg lieku vyžaduje:

- adekvátnu hydratáciu pred začatím podávania infúzie IVIg
- sledovanie objemu vylúčeného moču
- sledovanie hladín sérového kreatinínu
- zamedzenie súbežného použitia kľúčkových diuretík (pozri časť 4.5).

V prípade nežiaducej reakcie je potrebné buď znížiť rýchlosť infúzie alebo infúziu zastaviť.

Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaduceho účinku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Niektoré nežiaduce reakcie (napr. bolesť hlavy, sčervenanie, zimnica, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť dolnej časti chrbta, nauzea a hypotenzia) môžu súvisieť s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas podávania infúzie musia byť pacienti dôkladne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie

- u pacientov, ktorým sa normálny ľudský imunoglobulín aplikuje prvýkrát alebo v zriedkavých prípadoch pri zmene prípravku normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo pri podaní po dlhom časovom intervale od poslednej infúzie.
- u pacientov s aktívnou infekciou alebo základným chronickým zápalovým ochorením

Precitlivenosť

Hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé.

Anafylaxia sa môže vyvinúť u pacientov:

- s nedetegovateľným IgA, ktorí majú protilátky proti IgA
- ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom

V prípade šoku je nutné poskytnúť štandardnú protišokovú terapiu.

Tromboembolizmus

Je klinicky dokázaná spojitosť medzi podaním IVIg liekov 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 liekov 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 lieky 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, súbežná aplikácia nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

Pred infúziou IVIg sa majú v príslušných intervaloch stanoviť renálne parametre, najmä u pacientov, u ktorých sa vyhodnotilo potenciálne zvýšené riziko vzniku akútneho renálneho zlyhania. U pacientov s rizikom akútneho renálneho zlyhania sa IVIg lieky majú podávať minimálnou rýchlosťou a v minimálnej možnej dávke. V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné zvážiť prerušenie podávania IVIg.

I keď prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spojené s užívaním mnohých registrovaných IVIg liekov 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 liekov neobsahujúcich tieto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndróm aseptické meningitídy (*aseptic meningitis syndrome, AMS*)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený AMS. Syndróm obvykle začína v priebehu niekoľkých hodín až 2 dní po IVIg liečbe. Testy cerebrospinálnej tekutiny (*cerebrospinal fluid, CSF*) často preukazujú pleocytózu až niekoľko tisíc buniek/mm³, 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).

Pacienti, ktorí majú tieto prejavy a príznaky, majú podstúpiť dôkladné neurologické vyšetrenie, vrátane štúdií CSF, za účelom vylúčenia iných príčin meningitídy.

Prerušenie liečby IVIg spôsobilo počas niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov.

Hemolytická anémia

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

Neutropénia/leukopénia

Po liečbe IVIg boli hlásené prípady prechodného poklesu neutrofilov a/alebo epizódy neutropénie, niekedy závažné. Vyskytujú sa typicky v priebehu hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne sa upravujú v priebehu 7 až 14 dní.

Akútne poškodenie pľúc súvisiace s transfúziou (TRALI)

U pacientov liečených IVIg boli hlásené prípady akútneho nekardiogenného pľúcneho edému (akútneho poškodenia pľúc súvisiaceho s transfúziou [*transfusion related acute lung injury*, TRALI]). TRALI je charakterizované ťažkou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Príznaky TRALI sa zvyčajne vyvíjajú počas transfúzie alebo v priebehu 6 hodín po transfúzii, často v priebehu 1-2 hodín. Preto musia byť pacienti, ktorým sa IVIg podáva, dôkladne monitorovaní a v prípade pľúcnych nežiaducich reakcií sa musí infúzia IVIg okamžite ukončiť. TRALI je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje okamžitú liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Interferencia so sérologickými skúškami

Po podaní 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 pri vírusoch s obalom ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pri vírusoch bez obalu ako sú vírus hepatitídy A 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 Flebogamma DIF pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže prípravku z dôvodu zabezpečenia spojenia medzi pacientom a číslom šarže prípravku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 7,35 mg sodíka na 100 ml, čo zodpovedá 0,37% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

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 lieku 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.

Kľúčkové diuretiká

Je potrebné vyvarovať sa súbežného použitia kľúčkových diuretík.

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 podávaný len s veľkou opatrnosťou. Pri IVIg liekoch bol preukázaný prestup cez placentu, zvyšujúci sa v priebehu tretieho trimestra.

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky v priebehu gravidity, na plod ani na novorodenca.

Dojčenie

Bezpečnosť použitia tohto lieku u dojčiacich žien nebola v kontrolovaných klinických skúšaní stanovená a preto sa môže dojčiacim ženám podávať len s opatrnosťou. Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Neočakáva sa negatívny účinok u dojčených novorodencov/detí.

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 závraty, 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

Nežiaduce reakcie spôsobené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (podľa klesajúcej frekvencie) zahŕňajú (pozri časť 4.4):

- zimnicu, bolesť hlavy, závraty, horúčku, vracanie, alergické reakcie, nauzeu, bolesť kĺbov, nízky krvný tlak a miernu bolesť v dolnej časti chrbtice
- reverzibilné hemolytické reakcie; predovšetkým u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu vyžadujúcu transfúziu

- (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, aj keď sa precitlivosť u pacienta pri predchádzajúcich podaniach neprejavila
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožného *lupus erythematosus* –frekvencia neznáma)
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie, ako je infarkt myokardu, mŕtvica, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza
- prípady reverzibilnej aseptickkej meningitídy
- prípady zvýšenej hladiny kreatininu v sére a/alebo výskyt akútneho renálneho zlyhania
- prípady akútneho poškodenia pľúc súvisiaceho s transfúziou (TRALI)

Informácie o bezpečnosti ohľadne prenosných agensov, pozri časť 4.4.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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.

Zdroj bezpečnostnej databázy z klinických skúšaní a štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh pri celkovom počte 160 pacientov užívajúcich liek Flebogamma DIF 100 mg/ml (celkove 915 infúzií)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia podľa počtu pacientov	Frekvencia podľa počtu infúzií
Infekcie a nákazy	Aseptická meningitída	Menej časté	Menej časté
	Infekcia močových ciest	Menej časté	Menej časté
	Chrípka	Menej časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Bicytopenia	Menej časté	Menej časté
	Leukopénia	Menej časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Menej časté	Menej časté
Psychické poruchy	Nespavosť	Menej časté	Menej časté
	Nepokojnosť	Menej časté	Menej časté
Poruchy nervového systému	Synkopa	Menej časté	Menej časté
	Radikulopatia	Menej časté	Menej časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
	Tremor	Časté	Menej časté
	Závrat	Časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia podľa počtu pacientov	Frekvencia podľa počtu infúzií
Poruchy oka	Makulopatia	Menej časté	Menej časté
	Rozmazané videnie	Menej časté	Menej časté
	Konjunktivitída	Menej časté	Menej časté
	Fotofóbia	Časté	Menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Menej časté
	Bolesť uší	Menej časté	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Cyanóza	Menej časté	Menej časté
	Tachykardia	Časté	Časté
Poruchy ciev	Trombóza	Menej časté	Menej časté
	Lymfedém	Menej časté	Menej časté
	Hypertenzia	Časté	Menej časté
	Diastolická hypertenzia	Časté	Menej časté
	Systolická hypertenzia	Menej časté	Menej časté
	Hypotenzia	Časté	Časté
	Hematóm	Menej časté	Menej časté
	Sčervenanie	Menej časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté
	Epistaxa	Menej časté	Menej časté
	Bolesť dutín	Menej časté	Menej časté
	Syndróm kašľa horných dýchacích ciest	Menej časté	Menej časté
	Nazálna kongescia	Menej časté	Menej časté
	Sipot	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté	Menej časté
	Hemateméza	Menej časté	Menej časté
	Vracanie	Časté	Časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Časté	Menej časté
	Bolesť brucha	Časté	Menej časté
	Brušný diskomfort	Menej časté	Menej časté
	Rozťahnutie brucha	Menej časté	Menej časté
	Nauzea	Veľmi časté	Časté
	Flatulencia	Časté	Menej časté
	Sucho v ústach	Menej časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ekchymóza	Menej časté	Menej časté
	Purpura	Menej časté	Menej časté
	Svrbenie	Časté	Menej časté
	Vyrážka	Časté	Menej časté
	Erytém	Menej časté	Menej časté
	Palmárny erytém	Menej časté	Menej časté
	Akné	Menej časté	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté
	Alopécia	Menej časté	Menej časté
	Bolesť kĺbov	Menej časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	Časté	Časté
	Bolesť chrbta	Časté	Časté
	Bolesť šije	Časté	Menej časté
	Bolesť končatín	Časté	Menej časté
	Muskuloskeletálny diskomfort	Menej časté	Menej časté
	Diskomfort končatín	Časté	Menej časté
	Svalové kŕče	Časté	Menej časté
	Svalové napätie	Časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia podľa počtu pacientov	Frekvencia podľa počtu infúzií
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Príznaky podobné chrípke	Menej časté	Menej časté
	Horúčka	Veľmi časté	Časté
	Bolesť v oblasti hrudníka	Časté	Menej časté
	Ťažkosti v oblasti hrudníka	Časté	Menej časté
	Periférne edémy	Časté	Menej časté
	Zimnica	Časté	Časté
	Stuhnutosť	Veľmi časté	Časté
	Malátnosť	Časté	Menej časté
	Pocit chladu	Časté	Menej časté
	Únava	Časté	Menej časté
	Celkové zhoršenie zdravotného stavu	Menej časté	Menej časté
	Bolesť	Časté	Menej časté
	Nepokoj	Menej časté	Menej časté
	Reakcia v mieste vpichu	Časté	Menej časté
	Sčervenanie v mieste vpichu	Menej časté	Menej časté
	Bolesť v mieste vpichu	Menej časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený hemoglobín	Menej časté	Menej časté
	Zvýšená telesná teplota	Časté	Časté
	Zvýšená srdcová frekvencia	Časté	Menej časté
	Zvýšený krvný tlak	Časté	Menej časté
	Zvýšený systolický krvný tlak	Časté	Menej časté
	Znížená srdcová frekvencia	Menej časté	Menej časté
	Znížený diastolický krvný tlak	Časté	Menej časté
	Znížený systolický krvný tlak	Menej časté	Menej časté
	Zvýšený počet retikulocytov	Menej časté	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pomliaždenina	Časté	Menej časté
	Reakcia súvisiaca s infúziou	Menej časté	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, dyspnoe, nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesť chrbta, bolesť hlavy a zimnica.

Pediatrická populácia

Vyhodnotené boli výsledky bezpečnosti u 4 detských pacientov (≤ 17 rokov) zahrnutých v PID štúdií a výsledky u 13 detí (vo veku 3 až 16 rokov) zahrnutých v ITP štúdií. Zistilo sa, že podiel bolesti hlavy, zimnica, horúčky, nevoľnosť, vracanie, 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite, obzvlášť u rizikových pacientov, vrátane dojčiat, pacientov v staršom veku a pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Informácie o predávkovaní liekom Flebogamma DIF u detí neboli stanovené. Avšak, rovnako ako u dospeléj 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 štúdii 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

Absorpcia

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.

Distribúcia

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

Eliminácia

IgG a IgG komplexy sú odbúravané v bunkách retikuloendotelového systému.

Pediatrická populácia

Neočakávajú sa rozdiely farmakokinetických vlastností u detí a dospievajúcich.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii (pozri referencie)

U náchylných pacientov sa s ohľadom na *profylaxiu osýpok pred/po expozícii* neuskutočnili žiadne klinické štúdie.

Flebogamma DIF 100 mg/ml spĺňa minimálnu prahovú hodnotu špecifikácie účinnosti protilátok proti vírusu osýpok, ktorá je 0,36-násobok štandardu Centra pre hodnotenie biologických liečiv a výskum (*Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Dávkovanie je založené na farmokokinetických výpočtoch, ktoré zohľadňujú telesnú hmotnosť, objem krvi a polčas eliminácie imunoglobulínov. Tieto výpočty predikujú, že:

- titer v sére v 13,5. deň = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg) Toto poskytuje bezpečnú hranicu, ktorá je dvojnásobná ako je ochranný titer 120 mIU/ml podľa WHO
- titer v sére v 22. deň ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg)
- titer v sére v 22. deň ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg –profylaxia pred expozíciou)

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 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 ani s inými IVIg liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Neuchovávať 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 teplotu miestnosti (nie vyššiu ako 30 °C).

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

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených 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 periodicky 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 LÁTOK

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 DOHLĎADU 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 VZNIKUTÝCH, 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

Lot

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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM 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 LÁTKO

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 DOHLĎADU 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

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

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, 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 REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ 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

Lot

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 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 DOHLĎADU 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 ĽUDSKÝM 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 LÁTKO

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 DOHLĎADU 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 VZNIKNUTÝCH, 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 REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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 LÁTKO****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 DOHLADU 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII****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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM 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 DOHLĎADU 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)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM 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 dve skupiny:

- Pacienti so syndrómom primárnej imunitnej nedostatočnosti (PID), vrodeným nedostatkom protilátok (skupina 1).
- Pacienti so syndrómom sekundárnej imunitnej nedostatočnosti (SID) so závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a buď s **preukázaným zlyhaním špecifických protilátok (*proven specific antibody failure, PSAF*)*** alebo so sérovou hladinou IgG < 4 g/l (skupina 2)

*PSAF= neschopnosť dosiahnuť aspoň dvojnásobné zvýšenie titra IgG protilátok proti vakcíne s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Liečba vnímavých dospelých, detí a adolescentov (2 – 18 rokov), u ktorých nie je aktívna vakcinácia proti osýpkam indikovaná alebo sa neodporúča.

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

- Primárna imunitná trombocytopénia (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, (v tomto prípade spolu s liečbou kyselinou acetylsalicylovou), ochorenie u detí, pri ktorom sa krvné cievy (artérie) v tele zväčšujú.
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP), zriedkavé a progresívne ochorenie, ktoré spôsobuje slabosť končatín, zníženú citlivosť, bolesť a únavu.
- Multifokálna motorická neuropatia (MMN), zriedkavé ochorenie spôsobujúce pomalú progresívnu asymetrickú slabosť končatín, bez straty zmyslového vnímania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Flebogamma DIF

Nepoužívajte 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 zriedkavý 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 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 normálneho ľudského 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 zabráňujúcich prenosu infekcií na pacientov. Patrí sem:

- starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo vylúčenie možných prenášačov infekčných ochorení,
- testovanie všetkých odberov a plazmových poolov na prítomnosť vírusov/infekcií,
- zaradenie krokov na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov do procesov spracovania krvi a plazmy.

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 pri vírusoch s obalom, ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C a pri vírusoch bez obalu ako sú vírus 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 lieku (uvedené na štítku a vonkajšom obale po Lot alebo Č. šarže) z dôvodu zabezpečenia záznamu o použitých šaržiach.

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, či práve budete užívať 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.

- V priebehu liečby Flebogammou DIF sa vyhnite súbežnému použitiu liekov, ktoré zvyšujú vylučovanie vody z tela (kľúčkové diuretiká).

Tehotenstvo a dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Flebogamma DIF obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Flebogamma DIF obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 7,35 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v 100 ml. To zodpovedá 0,37% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelého človeka.

3. Ako používať Flebogamma DIF

Flebogamma DIF je určený na infúziu do žily (intravenózne podanie). Liek si môžete aplikovať sám, pokiaľ ste boli dostatočne zaškolený nemocničným personálom alebo zdravotníckym pracovníkom. Infúziu musíte aplikovať presne podľa inštrukcií tak, aby ste sa vyhli prenosu baktérií. Nikdy si infúziu neaplikujte sám, vždy musí byť prítomný zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s prípravou lieku, kanyláciou, podávaním lieku a monitorovaním vedľajších reakcií.

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 Flebogamma DIF, ako máte

Ak ste dostali viac 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 so srdcom alebo s obličkami. Okamžite informujte vášho lekára.

Ak zabudnete použiť Flebogamma DIF

Oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a riaďte sa jeho pokynmi.
Nesmie vám byť aplikovaná dvojnásobná 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 neprejavia u každého.

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

- Náhlý pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok (ktorého prejavmi sú vyrážka, zníženie krvného tlaku, búšenie srdca, sipot, kašeľ, kýchanie, problémy s dýchaním a ďalšie), dokonca i keď sa u vás pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti.
- Prípady prechodnej neinfekčnej 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 (ochabnutosť 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).
- Prípady akútneho poškodenia pľúc spojené s transfúziou (TRALI), ktoré spôsobujú hypoxiu (nedostatok kyslíka), dýchavičnosť (sťažené dýchanie), tachypnoe (zrýchlené dýchanie), cyanózu (nedostatok kyslíka v krvi), horúčku a nízky krvný tlak.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Časté (môžu sa vyskytnúť až pri 1 z 10 infúzií):

- bolesti hlavy
- horúčka (zvýšená telesná teplota)
- tachykardia (zrýchlená srdcová činnosť)
- nízky krvný tlak

Menej časté (môžu sa vyskytnúť až pri 1 zo 100 infúzií):

- zápal priedušiek
- zápal nosohltana
- závraty (nevoľnosť z pohybu)
- vysoký krvný tlak
- zvýšenie krvného tlaku

- sipot
- kašeľ s vykašliavaním
- bolesti brucha (vrátane bolesti v hornej časti)
- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť
- žihľavka
- svrbenie (pruritus)
- kožná vyrážka
- bolesť chrbta
- myalgia (bolesti svalov)
- artralgia (bolest' kĺbov)
- stuhnutosť (pocit chvenia z chladu) alebo zimnica
- bolesť
- reakcia v mieste vpichu
- pozitívny Coombsov test
- zníženie krvného tlaku

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až pri 1 z 1 000 infúzií):

- precitlivenosť
- abnormálne správanie
- migréna
- kolísanie krvného tlaku
- návaly horúčavy (sčervenanie)
- kašeľ
- astma
- dýchavičnosť (sťažené dýchanie)
- epistaxa (krvácanie z nosa)
- nepríjemný pocit v nose
- bolesť hltana
- kontaktná dermatitída
- hyperhidróza (nadmerné potenie)
- vyrážka
- svalové kŕče
- bolesť šije
- bolesť končatín
- zadržiavanie moču
- asténia (telesná slabosť)
- bolesť na hrudníku
- reakcie v mieste infúzie (začervenanie, únik tekutiny mimo žily, zápal, bolesť)
- reakcie v mieste vpichu (vrátane opuchu v mieste vpichu, bolesti, svrbenia a opúchanie)
- periférny edém (opuch)
- zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (pečeňová transamináza)

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

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 uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať 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 % IgG₁, 28,5 % IgG₂, 2,7 % IgG₃ a 2,2 % IgG₄. 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/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**

Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL

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

CZ

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

DE

Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE

Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR

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

IT

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

PL

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

PT

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

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 závisia od indikácie.

Dávka sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávka podávaná na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod.

Odporúčané dávky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
<u>Substitučná liečba:</u>		
Syndrómy primárneho imunodeficitu	Počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne
	Udržiavacia dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	
Sekundárne imunodeficity	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
Profylaxia osýpok pred/po expozícii:		
Profylaxia po expozícii u vnímavých pacientov	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, s možnosťou opakovania jedenkrát po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia po expozícii u pacientov s PID/SID	0,4 g/kg	Ako doplnok k udržiavacej liečbe podanie jednej mimoriadnej dávky do 6 dní od expozície
Profylaxia pred expozíciou u pacientov s PID/SID	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, má sa dávka zvýšiť jedenkrát najmenej na 0,53 g/kg
Imunomodulácia:		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát v priebehu 3 dní 2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Počiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní v rozdelených dávkach každé 3 týždne v priebehu 1 - 2 dní
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Počiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní každé 2 - 4 týždne každých 4 - 8 týždňov v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní

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/ μ 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

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

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 teplotu miestnosti (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 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 dve skupiny:

- Pacienti so syndrómom primárnej imunitnej nedostatočnosti (PID), vrodeným nedostatkom protilátok (skupina 1).
- Pacienti so syndrómom sekundárnej imunitnej nedostatočnosti (SID) so závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a buď s **preukázaným zlyhaním špecifických protilátok (*proven specific antibody failure, PSAF*)*** alebo so sérovou hladinou IgG < 4 g/l (skupina 2)

*PSAF= neschopnosť dosiahnuť aspoň dvojnásobné zvýšenie titra IgG protilátok proti vakcíne s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Liečba vnímavých dospelých, detí a adolescentov (2 – 18 rokov), u ktorých nie je aktívna vakcinácia proti osýpkam indikovaná alebo sa neodporúča.

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

- Primárna imunitná trombocytopénia (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, (v tomto prípade spolu s liečbou kyselinou acetylsalicylovou), ochorenie u detí, pri ktorom sa krvné cievy (artérie) v tele zväčšujú.
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP), zriedkavé a progresívne ochorenie, ktoré spôsobuje slabosť končatín, zníženú citlivosť, bolesť a únavu.
- Multifokálna motorická neuropatia (MMN), zriedkavé ochorenie spôsobujúce pomalú progresívnu asymetrickú slabosť končatín, bez straty zmyslového vnímania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Flebogamma DIF

Nepoužívajte 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 zriedkavý 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 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 normálneho ľudského 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 zabráňujúcich prenosu infekcií na pacientov. Patrí sem:

- starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo vylúčenie možných prenášačov infekčných ochorení,
- testovanie všetkých odberov a plazmových poolov na prítomnosť vírusov/infekcií,
- zaradenie krokov na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov do procesov spracovania krvi a plazmy.

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 pri vírusoch s obalom, ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a vírus hepatitídy C a pri vírusoch bez obalu ako sú vírus 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 lieku (uvedené na štítku a vonkajšom obale po Lot alebo Č. šarže) z dôvodu zabezpečenia záznamu o použitých šaržiach.

Deti a dospelí

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, či práve budete užívať 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.

- V priebehu liečby Flebogammou DIF sa vyhnite súbežnému použitiu liekov, ktoré zvyšujú vylučovanie vody z tela (kľúčkové diuretiká).

Tehotenstvo a dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Flebogamma DIF obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Flebogamma DIF obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 7,35 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v 100 ml. To zodpovedá 0,37% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelého človeka.

3. Ako používať Flebogamma DIF

Flebogamma DIF je určený na infúziu do žily (intravenózne podanie). Liek si môžete aplikovať sám, pokiaľ ste boli dostatočne zaškolený nemocničným personálom alebo zdravotníckym pracovníkom. Infúziu musíte aplikovať presne podľa inštrukcií tak, aby ste sa vyhli prenosu baktérií. Nikdy si infúziu neaplikujte sám, vždy musí byť prítomný zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s prípravou lieku, kanyláciou, podávaním lieku a monitorovaním vedľajších reakcií.

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 Flebogamma DIF, ako máte

Ak ste dostali viac 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 so srdcom alebo s obličkami. Okamžite informujte vášho lekára.

Ak zabudnete použiť Flebogamma DIF

Oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a riaďte sa jeho pokynmi.
Nesmie vám byť aplikovaná dvojnásobná 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 neprejavia u každého.

Zriedkavo a v izolovaných prípadoch boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky v súvislosti s imunoglobulínmi. **Bezodkladne vyhľadajte 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 neinfekčnej 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 (ochabnutosť 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).
- Prípady akútneho poškodenia pľúc spojené s transfúziou (TRALI), ktoré spôsobujú hypoxiu (nedostatok kyslíka), dýchavičnosť (sťažené dýchanie), tachypnoe (zrýchlené dýchanie), cyanózu (nedostatok kyslíka v krvi), horúčku a nízky krvný tlak.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť pri viac ako 1 z 10 infúzií):

- bolesti hlavy

Časté (môžu sa vyskytnúť až pri 1 z 10 infúzií):

- tachykardia (zrýchlená srdcová činnosť)
- hypotenzia (nízky krvný tlak)
- horúčka (zvýšená telesná teplota)
- stuhnutosť (pocit chvenia z chladu) alebo zimnica
- závraty
- vracanie
- bolesti chrbta
- myalgia (bolesti svalov)

Menej časté (môžu sa vyskytnúť až pri 1 zo 100 infúzií):

- precitlivenosť
- chrípka
- závraty (nevoľnosť z pohybu)
- tras
- fotofóbia (nadmerná precitlivenosť na svetlo)
- vertigo (závraty)
- hypertenzia (vysoký krvný tlak)
- sipot
- bolesť brucha (vrátenie bolesti v hornej časti)
- hnačka
- nadúvanie
- svrbenie
- vyrážka
- nepríjemný pocit v končatinách
- svalové kŕče a svalové napätie
- bolesť šije
- bolesť končatín
- nepríjemný pocit na hrudi / bolesť na hrudi
- únava
- pocit chladu
- malátnosť
- periférny edém (opuch)
- zvýšenie srdcového tepu
- pomliaždenina
- močová infekcia
- aseptická meningitída (neinfekčná meningitída)
- zníženie počtu červených a bielych krviniek
- anorexia (strata chuti do jedla)
- nespavosť
- koreňový syndróm (bolesť šije alebo chrbta a iné príznaky ako znížená citlivosť, štipanie a slabosť ramien alebo nôh)
- vazovagálna synkopa (prechodná strata vedomia)
- konjunktivitída (zápal očných spojiviek)
- makulopatia (ochorenie makuly, škvrny na očnej sietnici)
- rozmazané videnie
- bolesť uší
- cyanóza (modravé sfarbenie kože)
- zníženie alebo zvýšenie krvného tlaku
- návaly horúčavy (sčervenanie)
- hematóm (podliatina)
- trombóza
- lymfedém
- dýchavičnosť (sťažené dýchanie)
- epistaxa (krvácanie z nosa)
- nadmerná tvorba hlienu v zadnej časti nosa
- bolesť dutín
- syndróm kašľa horných dýchacích ciest
- nepríjemný pocit v bruchu a rozťahnutie brucha
- sucho v ústach
- hemateméza (vracanie krvi)
- akné
- alopecia (vypadávanie vlasov a ochlpenia)

- hyperhidróza (nadmerné potenie)
- ekchymóza (rozsiahla kožná podliatina)
- erytém (sčervenanie kože)
- artralgia (bolesť kĺbov)
- muskuloskeletálny diskomfort (neprijemný pocit v svaloch a kostiach)
- reakcia na infúziu a reakcia v mieste vpichu (vrátane sčervenania v mieste vpichu a bolesť v mieste vpichu)
- pocit nekľudu (nervozita)
- príznaky podobné chrípke
- celkové zhoršenie zdravotného stavu
- zníženie hemoglobínu
- zvýšenie počtu retikulocytov
- zníženie srdcového tepu

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, 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 uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať 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 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 % IgG₁, 27,9 % IgG₂, 3,0 % IgG₃ a 2,5 % IgG₄. 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/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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 závisia od indikácie.

Dávka sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávka podávaná na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou. Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod:

Odporúčané dávky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
<u>Substitučná liečba:</u>		
Syndrómy primárneho imunodeficitu	Počiatočná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržiavacia dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týždne
Sekundárne imunodeficity	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týždne
<u>Profylaxia osýpok pred/po expozícii:</u>		
Profylaxia po expozícii u vnímavých pacientov	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, s možnosťou opakovania jedenkrát po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia po expozícii u pacientov s PID/SID	0,4 g/kg	Ako doplnok k udržiavacej liečbe podanie jednej mimoriadnej dávky do 6 dní od expozície
Profylaxia pred expozíciou u pacientov s PID/SID	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3 - 4 týždne, má sa dávka zvýšiť jedenkrát najmenej na 0,53 g/kg
<u>Imunomodulácia:</u>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 - 1 g/kg	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát v priebehu 3 dní
	alebo 0,4 g/kg/deň	2 - 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Počiatočná dávka: 2 g/kg	v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní
	Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach každé 3 týždne v priebehu 1 - 2 dní

Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Počiatočná dávka: 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2 - 5 po sebe nasledujúcich dní
	Udržiavacia dávka: 1 g/kg	
	alebo	každé 2 - 4 týždne
	2 g/kg	každých 4 - 8 týždňov v rozdelených dávkach v priebehu 2 - 5 dní

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.

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

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

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 teplotu miestnosti (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.