

## 1. NÁZOV LIEKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

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

Každá 50 ml liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
Každá 100 ml liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu  
Každá 200 ml liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Zastúpenie jednotlivých podtried IgG (približné hodnoty):

IgG<sub>1</sub> 66,6%  
IgG<sub>2</sub> 27,9%  
IgG<sub>3</sub> 3,0%  
IgG<sub>4</sub> 2,5%

Maximálny obsah IgA je 100 mikrogramov/ml.

Vyrobené z ľudskej plazmy od darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml obsahuje 50 mg D-sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Roztok je 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 dospelievajúcich (2-18 rokov):

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

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

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

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

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

#### Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

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

#### Substitučná liečba syndrémov primárneho imunodeficitu

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

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

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

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

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

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

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

#### Primárna imunitná trombocytopenia

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

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

V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

### Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní.

### Kawasakiho choroba

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

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

### Pediatrická populácia

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

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

### Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

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

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

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

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

Intolerancia fruktózy (pozri časť 4.4).

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sorbitol

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

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

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

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

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

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

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

Aby sa predišlo možným komplikáciám, zabezpečte sa, že:

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

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

U všetkých pacientov podanie IVIg prípravku vyžaduje:

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

### Precitlivenosť

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

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

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

### Tromboembolizmus

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

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

### Akútne renálne zlyhanie

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

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

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

### Syndróm aseptickéj meningitídy (AMS)

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

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

### Hemolytická anémia

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

### Interferencia so sérologickými skúškami

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

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

### Prenosné látky

Štandardné opatrenia 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 HIV, HBV a HCV a pri vírusoch bez obalu ako sú HAV a parvovírus B19.

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

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

### Postregistračná štúdia bezpečnosti

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

### Pediatrická populácia

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Živé oslabené vírusové vakcíny

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

### Pediatrická populácia

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

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

### Laktácia

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

### Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť znížená niektorými nežiaducimi reakciami, ako sú 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

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

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

Prípady reverzibilnej aseptickkej meningitídy a zriedkavé prípady prechodných kožných reakcií (vrátane kožného lupus erythematosus – frekvencia neznáma) boli pozorované pri používaní normálneho ľudského imunoglobulínu. Reverzibilné hemolytické reakcie boli pozorované hlavne u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB. Zriedkavo sa po podaní vysokej dávky IVIg môže vyvinúť hemolytická anémia vyžadujúca transfúziu (pozri tiež časť 4.4).

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

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

Informácie o bezpečnosti ohľadne prenosných agensov, pozri časť 4.4.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

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

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

Frekvencia bola posúdená na základe nasledujúcej konvencie:

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

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

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

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



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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

#### Pediatrická populácia

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

## **4.9 Predávkovanie**

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

#### Pediatrická populácia

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

IgG a IgG komplexy sú odbúravajúce v bunkách retikuloendotelového systému.

### *Pediatrická populácia*

Neočakávajú sa rozdiely farmakokinetických vlastností u detí a dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

D-sorbitol  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

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

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Neuchovávajú sa 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 musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

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

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

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

## **8. REGISTRÁČNÉ 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**

10/2018

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