

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 %

Maximálny obsah IgA je 50 mikrogramov/ml.

Vyrobené z ľudskej plazmy od darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml obsahuje 50 mg D-sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Roztok je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Veľkosť dávky a režim dávkovania závisia od indikácie.

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

Substitučná liečba syndrómov primárneho imunodeficitu

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

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

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

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

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

Hypogamaglobulinémia u pacientov po transplantácii krvotvorných alogénnych kmeňových buniek

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

Primárna imunitná trombocytopenia

Existujú 2 alternatívne režimy liečby:

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

V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg /deň po dobu 5 dní.

Kawasakiho choroba

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

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

Pediatrická populácia

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

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

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivosť 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 rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas doby podávania infúzie musia byť pacienti podrobne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Niektoré nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- v prípade vysokej rýchlosti podania infúzie
- u pacientov, ktorým bol normálny ľudský imunoglobulín aplikovaný prvýkrát, alebo 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, ubezpečte sa, že:

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

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

V prípade šoku je nutné zahájiť štandardnú protišokovú terapiu.

U všetkých pacientov podanie IVIg prípravku vyžaduje:

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

Precitlivosť

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

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

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

Tromboembolizmus

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

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

Akútne renálne zlyhanie

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

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

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

Syndróm 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/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).

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.

Pediatrická populácia

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé oslabené vírusové vakcíny

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

Pediatrická populácia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Laktácia

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

Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

Frekvencia bola posúdená na základe nasledujúcej konvencie:

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom 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.

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 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/ μ l), hoci neboli dosiahnuté normálne hladiny.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

IgG a IgG komplexy sú odbúrané v bunkách retikuloendotelového systému.

Pediatrická populácia

Neočakávajú sa rozdiely farmakokinetických vlastností u detí a dospievajúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity podaním jednej dávky boli vykonané u potkanov a myší. Absencia mortality v predklinických štúdiách s liekom Flebogamma DIF v dávkach až do 2500 mg/kg 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 embryo-fetálnej toxicity sú nevhodné, pretože dochádza k indukcii tvorby protilátok a následne k interferencii s protilátkami. Účinky prípravku na imunitný systém novorodenca neboli predmetom štúdia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

D-sorbitol
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 1 liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/404/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2018

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