

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale.....50 mg
(čistota nejméně 97 % IgG)

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje: 0,5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje: 2,5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje: 5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 200 ml injekční lahvička obsahuje: 10 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 400 ml injekční lahvička obsahuje: 20 g Immunoglobulinum humanum normale

Zastoupení jednotlivých podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Minimální hladina IgG proti viru spalniček je 4,5 IU/ml.

Maximální obsah IgA je 50 mikrogramů/ml.

Vyrobena z lidské plazmy od dárců.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 50 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let):

- Syndrom primárního imunodeficitu (*Primary Immunodeficiency Syndrome*, PID) se sníženou tvorbou protilátek
- Sekundární imunodeficiencie (*Secondary Immunodeficiencies*, SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo opakovanými infekcemi, není u nich účinná antimikrobiální léčba, a buď

u nich bylo zaznamenáno **prokázané selhání specifických protilátek** (*Proven Specific Antibody Failure, PSAF*)* nebo mají hladiny IgG v séru < 4 g/l

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek proti vakcíně s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigenem

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici u vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (2 - 18 let), u nichž je aktivní imunizace kontraindikována nebo se nedoporučuje.

Je třeba rovněž zvážit oficiální doporučení týkající se použití intravenózně podávaného lidského imunoglobulinu v rámci profylaxe spalniček před expozicí / po expozici a aktivní imunizace.

Imunomodulace u dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let):

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickým zákrokem k úpravě počtu trombocytů
- Guillain-Barrého syndrom
- Kawasakiho nemoc (ve spojení s kyselinou acetylsalicylovou, viz 4.2)
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP*)
- Multifokální motorická neuropatie (*Multifocal Motor Neuropathy, MMN*)

4.2 Dávkování a způsob podání

IVIg léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch imunitního systému.

Dávkování

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávka se řídí podle individuálního stavu pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Následující režim dávkování může sloužit jako návod.

Substituční léčba syndromu primárního imunodeficitu

Režim dávkování je třeba upravit tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny IgG (měřená před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo hodnoty v rámci normálního referenčního rozmezí pro populaci daného věku. Dosažení rovnovážného stavu (ustálený stav hladin IgG) trvá přibližně 3 - 6 měsíců po zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4 - 0,8 g/kg tělesné hmotnosti podaná jednou, dále se doporučuje podávat nejméně 0,2 g/kg každé 3 - 4 týdny.

Na dosažení hladiny IgG 6 g/l je třeba dávka řádově 0,2 - 0,8 g/kg/měsíc. Interval podávání po dosažení rovnovážného stavu je 3 - 4 týdny.

Hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení četnosti bakteriálních infekcí je nezbytné zvýšit dávku k dosažení zvýšení předešle snížených hodnot.

Substituční léčba u sekundární imunodeficiencie (podle definice v bodu 4.1)

Doporučená dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé 3 - 4 týdny.

Hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Dávka se má upravit dle potřeby, aby bylo dosaženo optimální ochrany proti infekcím. Zvýšení může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí a snížení dávky se má zvážit, pokud je pacient bez infekce.

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici

Profylaxe po expozici

Pokud byl vnímavý pacient vystaven viru spalniček, dávka 0,4 g/kg podaná co nejdříve v rámci 6 dnů od expozice má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů. Po 2 týdnech má být hladina v séru zkontrolována a zdokumentována. K udržení hladiny > 240 mIU/ml v séru může být nutná další dávka 0,4 g/kg, která se případně zopakuje jednou po 2 týdnech.

Pokud byl pacient s PID/SID vystaven viru spalniček a pravidelně dostává IVIg infuze, je třeba zvážit podání další dávky IVIg co nejdříve, nejpozději do 6 dnů od expozice. Dávka 0,4 g/kg má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů.

Profylaxe před expozicí

Pokud je pacient s PID/SID vystaven riziku budoucí expozice viru spalniček a dostává udržovací dávku IVIg nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na 0,53 g/kg. To má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 22 dnů po infuzi.

Imunomodulace u:

Primární imunitní trombocytopenie

Existují 2 alternativní režimy léčby:

- 0,8 - 1 g/kg 1. den, tuto dávku je možné opakovat jednou za tři dny.
- 0,4 g/kg denně po dobu 2 - 5 dnů. V případě relapsu je možné léčbu opakovat.

Guillain-Barrého syndromu

0,4 g/kg/den po dobu 5 dní (dávkování možno opakovat v případě relapsu).

Kawasakihó nemoci

Je třeba podat 2,0 g/kg jako jednu dávku. Pacienti mají být současně léčeni kyselinou acetylsalicylovou.

Chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělené do 2 – 5 po sobě následujících dní.

Udržovací dávka: 1 g/kg během 1 – 2 po sobě následujících dní každé 3 týdny.

Účinek léčby se má hodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících léčby pozorován žádný účinek, má se léčba přerušit.

Pokud je léčba účinná, má být, dle rozhodnutí lékaře, zvážena dlouhodobá léčba na základě odpovědi pacienta na léčbu a délku trvání odpovědi. Může být nezbytné dávkování a intervaly upravit podle individuálního průběhu onemocnění.

Multifokální motorické neuropatie (MMN)

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělené do 2 – 5 po sobě následujících dní.

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů.

Účinek léčby se má hodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících léčby pozorován žádný účinek, má se léčba přerušit.

Pokud je léčba účinná, má být, dle rozhodnutí lékaře, zvažena dlouhodobá léčba na základě odpovědi pacienta na léčbu a délku trvání odpovědi. Může být nezbytné dávkování a intervaly upravit podle individuálního průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování je shrnuté v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Interval infuzí
Substituční léčba:		
Syndrom primárního imunodeficitu	Počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Sekundární imunodeficience (dle definice v části 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici:		
Profylaxe po expozici u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve v rámci 6 dnů, případně opakovaně po 2 týdnech k udržení hladiny protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml
Profylaxe po expozici u pacientů s PID/SID	0,4 g/kg	K udržovací léčbě se podá jako dávka navíc do 6 dnů po expozici.
Profylaxe před expozicí u pacientů s PID/SID	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na nejméně 0,53 g/kg.
Imunomodulace:		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den	1. den, případně opakovat jedenkrát během 3 dnů po dobu 2 - 5 dní
Guillain-Barrého syndrom	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	jako jednu dávku spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní v rozdělených dávkách během 1 - 2 dní každé 3 týdny
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 po sobě následujících dní každé 2 - 4 týdny v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní každých 4 - 8 týdnů

Pediatrická populace

Přípravek Flebogamma DIF 50 mg/ml je u dětí ve věku od 0 do 2 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Dávkování u dětí a dospívajících (2 - 18 let) je stejné jako u dospělých pacientů, pro každou indikaci je určeno podle tělesné hmotnosti a musí být stanoveno podle klinického účinku za výše zmíněných podmínek.

Porucha funkce jater

Není k dispozici žádný důkaz, že je potřebná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Neupravujte dávku, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Starší pacienti

Neupravujte dávku, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Flebogamma DIF 50 mg/ml by měl být během prvních 30 minut podáván intravenózně s počáteční rychlostí 0,01 - 0,02 ml/kg/min. Viz bod 4.4. V případě nežádoucích účinků buď snižte rychlost podávání infuze, nebo infuzi zastavte. Je-li infuze pacientem dobře snášena, lze rychlost postupně zvýšit až na maximum 0,1 ml/kg/min.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku (lidské imunoglobuliny) nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz body 4.4 a 6.1).

Vrozená intolerance fruktózy (viz bod 4.4).

Protože u kojenců a malých dětí (ve věku 0-2 roky) nemusí být vrozená intolerance fruktózy (HFI) ještě rozpoznána a může být smrtelná, tento přípravek jim nesmí být podán.

Pacienti se selektivní deficiencí IgA, u kterých se vytvořily protilátky proti IgA protilátkám, protože podání přípravku obsahujícího IgA může vyvolat anafylaxi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sorbitol

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Sledovatelnost

Kvůli zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků se má u podávaného přípravku přesně zaznamenat jméno a číslo šarže.

Opatření pro použití

Aby se předešlo možným komplikacím, ubezpečte se:

- že pacienti nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin, a to nejprve pomalým podáním přípravku (počáteční rychlostí 0,01 – 0,02 ml/kg/min)
- že pacienti jsou pečlivě sledováni pro případný výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků během celé doby podání infuze. Především, pacienti, kterým nebyl dosud aplikován normální lidský

imunoglobulin, pacienti, kteří přešli z alternativního IVIg přípravku nebo pacienti, u kterých uplynul dlouhý časový interval od předchozí infuze, musí být během první aplikace infuze a hodinu po aplikaci první infuze sledováni v zdravotnickém zařízení, aby se zachytily případné nežádoucí účinky a v případě problémů bylo zajištěno okamžité poskytnutí první pomoci. Všichni ostatní pacienti musí být sledováni nejméně po dobu 20 min po podání přípravku.

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem podání infuze IVIg
- sledování objemu vyloučené moče
- sledování hladin kreatininu
- zamezení současného použití kličkových diuretik (viz 4.5)

V případě nežádoucího účinku je třeba buď snížit rychlost podání infuze, nebo infuzi zastavit. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Reakce spojené s podáním infuze

Některé nežádoucí účinky (např. bolesti hlavy, zčervenání, třesavka, myalgie, sípot, tachykardie, bolest dolní části zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí podávání infuze. Je třeba přesně dodržovat doporučenou rychlost podání infuze, která je uvedena v bodu 4.2. Během doby podání infuze musí být pacienti pozorně monitorováni a pečlivě sledováni pro případ výskytu jakýchkoli příznaků.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji

- u pacientů, kteří obdrželi normální lidský imunoglobulin poprvé nebo ve vzácných případech, pokud na přípravek s normálním lidským imunoglobulinem změněn nebo pokud byl od předchozí infuze dlouhý časový odstup
- u pacientů s aktivní infekcí nebo základním chronickým zánětlivým onemocněním

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce se vyskytují vzácně.

Anafylaxe se může vyvinout u pacientů:

- s nedetekovatelným IgA, kteří mají protilátky proti IgA
- kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali

V případě šoku je nutné zahájit standardní protišokovou terapii.

Tromboembolismus

Je klinicky dokázaná spojitost mezi podáním IVIg přípravků a tromboembolickými příhodami jako infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda (včetně mozkové příhody), plicní embolie a hluboká žilní trombóza. Předpokládá se, že souvisejí s relativním zvýšením viskozity krve kvůli vysokému přílivu/přítoku imunoglobulinů u rizikových pacientů. Opatrnost je třeba věnovat při předepisování a aplikaci IVIg přípravků u obézních pacientů a u pacientů s již existujícím rizikem výskytu trombotických komplikací (jako je např. pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárního onemocnění nebo trombotických příhod, pacienti se získanými nebo zděděnými trombofilními poruchami, pacienti s dlouhými obdobími imobilizace, pacienti s těžkou hypovolémií, pacienti s nemocemi, které zvyšují viskozitu krve).

U pacientů s rizikem tromboembolie jako nežádoucího účinku musí být IVIg přípravky podávány velmi pomalou rychlostí a v přípustné dávce.

Akutní selhání ledvin

U pacientů léčených IVIg byly zaznamenány případy akutního renálního selhání. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, jako např. existující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolémie, nadváha, současná aplikace nefrotoxických přípravků nebo věk nad 65 roků.

Před infuzí IVIg a znovu ve vhodných intervalech se mají stanovit renální parametry, zejména u pacientů, u nichž se vyhodnotí potenciálně zvýšené riziko vzniku akutního renálního selhání. U pacientů s rizikem akutního renálního selhání mají být IVIg přípravky podávány v minimální dávce při nejnižší praktikovatelné rychlosti infuze. V případě poškození funkce ledvin je třeba zvážit přerušování podání IVIg.

I když případy renální dysfunkce a akutního renálního selhání byly spojené s užíváním mnoha registrovaných IVIg přípravků obsahujících různé pomocné látky jako je sacharóza, glukóza a maltóza, za největší podíl všech případů byly odpovědné ty přípravky, které obsahovaly sacharózu jako stabilizátor. U rizikových pacientů je možné uvažovat o použití IVIg přípravků neobsahujících tyto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndrom aseptické meningitidy (*Aseptic Meningitis Syndrome, AMS*)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen AMS. Syndrom obvykle začíná během několika hodin až 2 dny po IVIg léčbě. Testy cerebrospinální tekutiny (*Cerebrospinal Fluid, CSF*) často prokazují pleocytózu až několik tisíc buněk/mm³, především granulocytární řady, a zvýšené hladiny proteinů až několik set mg/dl. AMS se může vyskytovat častěji při léčbě vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

U pacientů vykazujících takové znaky a příznaky má proběhnout důkladné neurologické vyšetření, včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby byly vyloučeny další příčiny meningitidy.

Přerušování léčby IVIg způsobilo během několika dnů remisi AMS bez následků.

Hemolytická anémie

Přípravky IVIg mohou obsahovat krevní skupinové protilátky, které mohou působit jako hemolyzíny a způsobit obalení červených krvinek (ERY) imunoglobuliny, což vede k pozitivní přímé antiglobulinové reakci (Coombsův test) a vzácně hemolýze. Hemolytická anémie může vést k další IVIg léčbě vzhledem ke zvýšení sequestrace ERY. Mají být sledované IVIg markery vzhledem k možným klinickým příznakům hemolýzy. (Viz bod 4.8).

Neutropenie / leukopenie

Po léčbě IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo byly hlášeny epizody neutropenie, někdy závažné. Obvykle se vyskytují během několika hodin nebo dnů po podání IVIg a spontánně se vyřeší během 7 až 14 dnů.

Akutní poranění plic v souvislosti s transfuzí (TRALI)

U pacientů, kterým byl podán IVIg, byly hlášeny případy akutního nekardiogenního plicního edému (akutního poranění plic v souvislosti s transfuzí [*Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI*]). TRALI se vyznačuje závažnou hypoxií, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se typicky vyvinou během transfuze nebo do 6 hodin po ní, často v průběhu 1 - 2 hodin. Proto musí být příjemci IVIg sledováni a v případě nežádoucích účinků postihujících plíce musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav a vyžaduje okamžité ošetření na jednotce intenzivní péče.

Interference se serologickými zkouškami

Po podání imunoglobulinu může v krvi pacienta dojít k přechodnému vzestupu pasivně přenesených protilátek, a tím ke vzniku zavádějících pozitivních výsledků u sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytů, jako např. A, B, D, může ovlivnit některé sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Přenosné látky

Standardní opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekčních agens zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijata opatření jsou považována za účinná u virů s lipidovým obalem, jako jsou virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a virů bez lipidového obalu viru hepatitidy A a parvoviru B19.

Klinické studie znovu potvrdily absenci přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 imunoglobuliny, předpokládá se, že obsah protilátek ve velké míře přispívá k virové bezpečnosti.

V zájmu pacientů, kterým je přípravek Flebogamma DIF podáván, se doporučuje zaznamenávat název a číslo šarže aplikovaného přípravku z důvodů zabezpečení spojení mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 7,35 mg sodíku v 100 ml, což odpovídá 0,37 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Při podávání přípravku Flebogamma DIF pediatrickým pacientům se doporučuje provádět sledování základních fyziologických funkcí těchto pacientů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé oslabené virové vakcíny

Po podání imunoglobulinu může dojít ke snížení účinnosti živých oslabených virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím; po dobu minimálně 6 týdnů až 3 měsíců. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a očkováním živou oslabenou virovou vakcínou by měl uplynout interval 3 měsíců. V případě vakcíny proti spalničkám může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Z tohoto důvodu u pacientů očkováných vakcínou proti spalničkám by měla být zkontrolována hladina protilátek.

Kličková diuretika

Vyhnete se souběžnému používání kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Předpokládá se, že stejné interakce, které jsou zmiňované u dospělých, se mohou vyskytnout i u dětské populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost aplikace tohoto přípravku těhotným ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích, proto by měl být u těhotných žen podáván jen s velkou opatrností. U IVIg přípravků byl prokázán přestup přes placentu, zvyšující se během třetího trimestru.

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod či novorozence.

Kojení

Bezpečnost podání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích, proto má být u kojících žen podáván jen s velkou opatrností. Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka. Žádné negativní účinky na kojené novorozence /děti se neočekávají.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být snížena nežádoucími reakcemi, jakou jsou závratě, spojenými s přípravkem Flebogamma DIF. Pacienti, kteří mají zkušenost s nežádoucími účinky během léčby, by měli vyčkat před řízením nebo obsluhou strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky způsobené normálním lidským imunoglobulinem (se snižující se četností) zahrnují (viz také bod 4.4):

- zimnici, bolest hlavy, závratě, horečku, zvracení, alergické reakce, nauzeu, bolest kloubů, pokles krevního tlaku a mírnou bolest dolní části zad
- reverzibilní hemolytické reakce; zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB a (vzácně) hemolytickou anémii vyžadující transfúzi
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, u kterých se při předchozích aplikacích nevyskytly žádné známky hypersenzitivity
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožního lupus erythematosus - frekvence není známa)
- (velmi vzácně) tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, plicní embolii, hlubokou žilní trombózu
- případy reverzibilní aseptické meningitidy
- případy zvýšení hladiny kreatininu v plazmě a/nebo akutní renální selhání
- případy akutního plicní poškození v souvislosti s transfúzí (TRALI)

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka používá klasifikaci podle MedDRA systému tříd orgánových systémů (SOC a Preferred Term Level).

Četnost byla posouzena na základě následující konvence:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V rámci každého seskupení četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti.

Zdroj bezpečnostní databáze z klinických studií a studie bezpečnosti po uvedení na trh u celkem 128 pacientů, kterým byl podáván přípravek Flebogamma DIF 50 mg/ml (s celkovým počtem 1 318 infuzí)

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Méně časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Abnormální chování	Méně časté	Vzácné
Poruchy nervového systému	Migréna	Méně časté	Vzácné
	Bolest hlavy	Velmi časté	Časté
	Závrať	Časté	Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté	Časté
	Kardiovaskulární porucha	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté	Méně časté
	Diastolická hypertenze	Časté	Méně časté
	Systolická hypertenze	Méně časté	Méně časté
	Hypotenze	Časté	Časté
	Diastolická hypotenze	Časté	Časté
	Kolísavý krevní tlak	Méně časté	Vzácné
	Zčervenání	Méně časté	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchitida	Časté	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté	Vzácné
	Astma	Méně časté	Vzácné
	Epistaxe	Méně časté	Vzácné
	Produktivní kašel	Méně časté	Méně časté
	Kašel	Méně časté	Vzácné
	Sípot	Časté	Méně časté
	Laryngeální bolest	Méně časté	Vzácné
	Nazální diskomfort	Méně časté	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté	Méně časté
	Zvracení	Časté	Méně časté
	Bolest horní části břicha	Časté	Méně časté
	Bolest břicha	Časté	Méně časté
	Nauzea	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění vyrážka	Méně časté	Méně časté
	Kontaktní dermatitida	Méně časté	Vzácné
	Kopřivka	Časté	Méně časté
	Svědění	Méně časté	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté	Vzácné
	Hyperhidróza	Méně časté	Vzácné

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Časté	Méně časté
	Myalgie	Časté	Méně časté
	Bolest zad	Časté	Méně časté
	Bolest šije	Méně časté	Vzácné
	Bolest v končetině	Méně časté	Vzácné
	Svalová křeč	Méně časté	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči	Méně časté	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Velmi časté	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Vzácné
	Periferní edémy	Časté	Méně časté
	Zimnice	Časté	Méně časté
	Ztuhlost	Časté	Méně časté
	Bolest	Časté	Méně časté
	Astenie	Méně časté	Vzácné
	Reakce v místě vpichu	Časté	Méně časté
	Erytém v místě infuze	Méně časté	Vzácné
	Extravazace místa infuze	Méně časté	Vzácné
	Svědění v místě vpichu	Méně časté	Vzácné
	Zánět v místě infuze	Méně časté	Vzácné
	Zduření v místě vpichu	Méně časté	Vzácné
	Otok v místě vpichu	Méně časté	Vzácné
	Bolest v místě infuze	Méně časté	Vzácné
	Bolest v místě vpichu	Méně časté	Vzácné
Vyšetření	Zvýšený krevní tlak	Méně časté	Vzácné
	Snížený systolický krevní tlak	Méně časté	Méně časté
	Zvýšený systolický krevní tlak	Časté	Méně časté
	Zvýšená tělesná teplota	Časté	Méně časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Méně časté	Vzácné
	Pozitivní Coombsův test	Časté	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojené s infuzí	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po uvedení přípravku na trh od doby, kdy byl přípravek registrován v obou koncentracích, byly bolest na hrudi, zrudnutí, zvýšený a snížený krevní tlak, malátnost, dušnost, nauzea, zvracení, horečka, bolest zad, bolest hlavy a zimnice.

Pediatrická populace

Byly hodnoceny výsledky bezpečnosti u 29 dětských pacientů (≤17 let) zahrnutých v PID studiích. Bylo zjištěno, že podíl bolesti hlavy, horečky, tachykardie a hypotenze byl u dětí větší než u dospělých. Posouzení základních fyziologických funkcí v klinických studiích v pediatrické populaci nenaznačuje žádný vzorec klinicky významných změn.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k přetížení oběhu tekutinami a hyperviskozitě, obzvláště u rizikových pacientů, mezi které patří kojenci, starší pacienti a pacienti s poruchou funkce srdce nebo ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Informace o předávkování přípravkem Flebogamma DIF u dětí nebyla stanovena. Ačkoliv stejně jako u dospělé populace, předávkování může vést k proměnlivému přetížení a hyperviskozitě tak, jako u ostatních intravenózních imunoglobulinů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární podání, ATC kód: J06BA02.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje především imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v běžné populaci. Obvykle je vyrobený ze směsné plazmy od minimálně 1000 dárců. Distribuce podtříd imunoglobulinu G odpovídá jejich distribuci v přirozené lidské plazmě.

Odpovídající dávky tohoto léčivého přípravku mohou vrátit abnormální nízké hladiny imunoglobulinu G do normálního rozmezí.

Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba není zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky. V průběhu studie u pacientů s chronickou ITP bylo dosaženo významného zvýšení hladin krevních destiček (64 000/ μ l), ačkoli nebylo dosaženo normálních hladin.

Byly provedeny tři klinické studie s Flebogamma DIF, dvě z nich jako substituční terapie u pacientů s primárním imunodeficitem (jedna u dospělých pacientů a dětí nad 10 let a druhá u dětí mezi 2 a 16 roky), a další na imunomodulaci u dospělých pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Normální lidský imunoglobulin je po intravenózní aplikaci ihned a zcela biologicky dostupný v oběhu příjemce.

Distribuce

Relativně rychle je distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou; po přibližně 3-5 dnech je dosažena rovnováha mezi intra- a extravaskulárním oddílem.

Eliminace

Flebogamma DIF 50 mg/ml má poločas přibližně 30-32 dnů. Tento poločas se může lišit, zejména u pacientů s primární imunodeficiencí.

IgG a IgG komplexy jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliárního systému.

Pediatrická populace

Nejsou předpokládány rozdíly farmakokinetických vlastností u dětské populace.

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici (viz odkazy)

U vnímavých pacientů nebyly provedeny žádné klinické studie týkající se *profylaxe spalniček před expozicí / po expozici*.

Flebogamma DIF 50 mg/ml splňuje minimální prahovou hodnotu specifikace účinnosti protilátek proti viru spalniček $0,36 \times$ standard Centra pro hodnocení biologických léčiv a výzkum (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*). Dávkování je založeno na farmakokinetických výpočtech, které zohledňují tělesnou hmotnost, objem krve a poločas eliminace imunoglobulinů. Tyto výpočty předpovídají:

- Hladinu titru v séru po 13,5 dnech = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg). To poskytuje více než dvojnásobnou bezpečnostní rezervu oproti ochrannému titru 120 mIU/ml stanovenému WHO.
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg).
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – profylaxe před expozicí).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity podání jedné dávky byla provedena u potkanů a myší. Absence mortality v preklinických studiích s přípravkem Flebogamma DIF v dávce do 2500 mg/kg neodhalily žádné významné potvrzené nežádoucí příznaky, které by postihovaly dýchání, oběhový a centrální nervový systém u testovaných zvířat, což prokazuje bezpečnost přípravku Flebogamma DIF.

Opakovaná podání při testu toxicity a při studiu embryo-fetální toxicity jsou nevhodná, protože dochází k indukci tvorby protilátek a k následné interferenci s protilátkami. Účinky přípravku na imunitní systém novorozence nebyly předmětem studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, ani s jakýmkoli jinými IVIg přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml nebo 400 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo typu II) s uzávěrem (chlorbutyl).

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Před aplikací je třeba přípravek zahřát na pokojovou teplotu (ne více než 30 °C).

Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. Roztoky, které nejsou čiré nebo obsahují částice, nesmí být použity.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/404/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale100 mg
(čistota nejméně 97% IgG)

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje: 5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje: 10 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 200 ml injekční lahvička obsahuje: 20 g Immunoglobulinum humanum normale

Zastoupení jednotlivých podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

Minimální hladina IgG proti viru spalniček je 9 IU/ml.

Maximální obsah IgA je 100 mikrogramů/ml.

Vyrobeno z lidské plazmy od dárců.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 50 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let):

- Syndrom primárního imunodeficitu (*Primary Immunodeficiency Syndrome*, PID) se sníženou tvorbou protilátek
- Sekundární imunodeficiencie (*Secondary Immunodeficiencies*, SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo opakovanými infekcemi, není u nich účinná antimikrobiální léčba, a buď u nich bylo zaznamenáno **prokázané selhání specifických protilátek** (*Proven Specific Antibody Failure*, **PSAF**)* nebo mají hladiny IgG v séru < 4 g/l

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek proti vakcíně s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigenem

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici u vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (2 - 18 let), u nichž je aktivní imunizace kontraindikována nebo se nedoporučuje.

Je třeba rovněž zvážit oficiální doporučení týkající se použití intravenózně podávaného lidského imunoglobulinu v rámci profylaxe spalniček před expozicí / po expozici a aktivní imunizace.

Imunomodulace u dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let):

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickým zákrokem k úpravě počtu trombocytů
- Guillain-Barrého syndrom
- Kawasakiho nemoc (ve spojení s kyselinou acetylsalicylovou, viz 4.2)
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*, CIDP)
- Multifokální motorická neuropatie (*Multifocal Motor Neuropathy*, MMN)

4.2 Dávkování a způsob podání

IVIg léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch imunitního systému.

Dávkování

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávka se řídí podle individuálního stavu pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Následující režim dávkování může sloužit jako návod.

Substituční léčba syndromu primárního imunodeficitu

Režim dávkování je třeba upravit tak, aby bylo dosaženo minimální hladiny IgG (měřená před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo hodnoty v rámci normálního referenčního rozmezí pro populaci daného věku. Dosažení rovnovážného stavu (ustálený stav hladin IgG) trvá přibližně 3 - 6 měsíců po zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4 - 0,8 g/kg tělesné hmotnosti podaná jednou, dále se doporučuje podávat nejméně 0,2 g/kg každé 3 - 4 týdny.

Na dosažení hladiny IgG 6 g/l je třeba dávka řádově 0,2 - 0,8 g/kg/měsíc. Interval podávání po dosažení rovnovážného stavu je 3 - 4 týdny.

Hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení četnosti bakteriálních infekcí, je nezbytné zvýšit dávku k dosažení zvýšení předešle snížených hodnot.

Substituční léčba u sekundární imunodeficiency (podle definice v bodu 4.1)

Doporučená dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé 3 - 4 týdny.

Hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Dávka se má upravit dle potřeby, aby bylo dosaženo optimální ochrany proti infekcím. Zvýšení může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí a snížení dávky se má zvážit, pokud je pacient bez infekce.

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici

Profylaxe po expozici

Pokud byl vnímavý pacient vystaven viru spalniček, dávka 0,4 g/kg podaná co nejdříve v rámci 6 dnů od expozice má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů. Po 2 týdnech má být hladina v séru zkontrolována a zdokumentována. K udržení hladiny > 240 mIU/ml v séru může být nutná další dávka 0,4 g/kg, která se případně zopakuje jednou po 2 týdnech.

Pokud byl pacient s PID/SID vystaven viru spalniček a pravidelně dostává IVIg infuze, je třeba zvážit podání další dávky IVIg co nejdříve, nejpozději do 6 dnů od expozice. Dávka 0,4 g/kg má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů.

Profylaxe před expozicí

Pokud je pacient s PID/SID vystaven riziku budoucí expozice viru spalniček a dostává udržovací dávku IVIg nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na 0,53 g/kg. To má zajistit hladinu protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml po dobu nejméně 22 dnů po infuzi.

Imunomodulace u:

Primární imunitní trombocytopenie

Existují 2 alternativní režimy léčby:

- 0,8 - 1 g/kg 1. den, tuto dávku je možné opakovat jednou za tři dny.
- 0,4 g/kg denně po dobu 2 - 5 dnů. V případě relapsu je možné léčbu opakovat.

Guillain-Barrého syndromu

0,4 g/kg/den po dobu 5 dní (dávkování možno opakovat v případě relapsu).

Kawasakiho nemoci

Je třeba podat 2,0 g/kg jako jednu dávku. Pacienti mají být současně léčeni kyselinou acetylsalicylovou.

Chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělené do 2 – 5 po sobě následujících dní.

Udržovací dávka: 1 g/kg během 1 – 2 po sobě následujících dní každé 3 týdny.

Účinek léčby se má hodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících léčby pozorován žádný účinek, má se léčba přerušit.

Pokud je léčba účinná, má být, dle rozhodnutí lékaře, zvážena dlouhodobá léčba na základě odpovědi pacienta na léčbu a délku trvání odpovědi. Může být nezbytné dávkování a intervaly upravit podle individuálního průběhu onemocnění.

Multifokální motorické neuropatie (MMN)

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělené do 2 – 5 po sobě následujících dní.

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů.

Účinek léčby se má hodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících léčby pozorován žádný účinek, má se léčba přerušit.

Pokud je léčba účinná, má být, dle rozhodnutí lékaře, zvažena dlouhodobá léčba na základě odpovědi pacienta na léčbu a délku trvání odpovědi. Může být nezbytné dávkování a intervaly upravit podle individuálního průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování je shrnuté v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Interval infuzí
Substituční léčba:		
Syndrom primárního imunodeficitu	Počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Sekundární imunodeficience (dle definice v části 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3- 4 týdny
Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici:		
Profylaxe po expozici u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve v rámci 6 dnů, případně opakovaně po 2 týdnech k udržení hladiny protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml
Profylaxe po expozici u pacientů s PID/SID	0,4 g/kg	K udržovací léčbě se podá jako dávka navíc do 6 dnů po expozici.
Profylaxe před expozicí u pacientů s PID/SID	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na nejméně 0,53 g/kg.
Imunomodulace:		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den	1. den, případně opakovat jedenkrát během 3 dnů po dobu 2 - 5 dní
Guillain-Barrého syndrom	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	jako jednu dávku spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní v rozdělených dávkách během 1 - 2 dní každé 3 týdny
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 po sobě následujících dní každé 2 - 4 týdny v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní každých 4 - 8 týdnů

Pediatrická populace

Přípravek Flebogamma DIF 100 mg/ml je u dětí ve věku od 0 do 2 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Dávkování u dětí a dospívajících (2-18 let) je stejné jako u dospělých pacientů, pro každou indikaci je určeno podle tělesné hmotnosti a musí být stanoveno podle klinického účinku za výše zmíněných podmínek.

Porucha funkce jater

Není k dispozici žádný důkaz, že je potřebná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Neupravujte dávku, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Starší pacienti

Neupravujte dávku, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Flebogamma DIF 100 mg/ml by měl být během prvních 30 minut podáván intravenózně s počáteční rychlostí 0,01 ml/kg/min. Viz bod 4.4. V případě nežádoucích účinků buď snižte rychlost podávání infuze, nebo infuzi zastavte. Je-li infuze nadále dobře snášena, je rychlost ve druhých 30 minutách infuze 0,02 ml/kg/min. Je-li opět tolerovaná, je rychlost ve třetích 30 minutách infuze 0,04 ml/kg/min. Jestliže pacient infuzi dobře snáší, může se rychlost ve 30-minutových intervalech postupně zvyšovat o 0,02 ml/kg/min. až do maximální rychlosti 0,08 ml/kg/min.

Bylo hlášeno, že frekvence nežádoucích účinků vůči IVIg narůstá s rychlostí infuze. Rychlost infuze by měla být na počátku pomalá. Jestliže se nevyskytnou žádné nežádoucí účinky, může se později rychlost pomalu zvýšit až k nejvyšší rychlosti. U pacientů s nežádoucími účinky v minulosti se doporučuje snížit rychlost infuze i v její pozdější fázi s limitem maximální rychlosti do 0,04 ml/kg/min nebo podat IVIg v 5% koncentraci (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku (lidské imunoglobuliny) nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz body 4.4 a 6.1).

Vrozená intolerance fruktózy (viz bod 4.4).

Protože u kojenců a malých dětí (ve věku 0-2 roky) nemusí být vrozená intolerance fruktózy (HFI) ještě rozpoznána a může být smrtelná, tento přípravek jim nesmí být podán.

Pacienti se selektivní deficiencí IgA, u kterých se vytvořily protilátky proti IgA protilátkám, protože podání přípravku obsahujícího IgA může vyvolat anafylaxi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sorbitol

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Sledovatelnost

Kvůli zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků se má u podávaného přípravku přesně zaznamenat jméno a číslo šarže.

Opatření pro použití

Aby se předešlo možným komplikacím, ubezpečte se:

- že pacienti nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin, a to nejprve pomalým podáním přípravku (počáteční rychlostí 0,01 ml/kg/min)
- že pacienti jsou pečlivě sledováni pro případný výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků během celé doby podání infuze. Především, pacienti, kterým nebyl dosud aplikován normální lidský imunoglobulin, pacienti, kteří přešli z alternativního IVIg přípravku nebo pacienti, u kterých uplynul dlouhý časový interval od předchozí infuze, musí být během první aplikace infuze a hodinu po aplikaci první infuze sledováni v zdravotnickém zařízení, aby se zachytily případné nežádoucí účinky a v případě problémů bylo zajištěno okamžité poskytnutí první pomoci. Všichni ostatní pacienti musí být sledováni nejméně po dobu 20 min po podání přípravku.

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem podání infuze IVIg
- sledování objemu vyloučené moče
- sledování hladin kreatininu
- zamezení současného použití kličkových diuretik (viz 4.5)

V případě nežádoucího účinku je třeba buď snížit rychlost podání infuze, nebo infuzi zastavit.

Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Reakce spojené s podáním infuze

Některé nežádoucí účinky (např. bolesti hlavy, zčervenání, třesavka, myalgie, sípot, tachykardie, bolest dolní části zad, nauzea a hypotenze), mohou souviset s rychlostí podávání infuze. Je třeba přesně dodržovat doporučenou rychlost podání infuze, která je uvedena v bodu 4.2. Během doby podání infuze musí být pacienti pozorně monitorováni a pečlivě sledováni pro případ výskytu jakýchkoli příznaků.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji

- u pacientů, kteří obdrželi normální lidský imunoglobulin poprvé nebo ve vzácných případech, pokud na přípravek s normálním lidským imunoglobulinem změněn nebo pokud byl od předchozí infuze dlouhý časový odstup
- u pacientů s aktivní infekcí nebo základním chronickým zánětlivým onemocněním

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce se vyskytují vzácně.

Anafylaxe se může vyvinout u pacientů:

- s nedetekovatelným IgA, kteří mají protilátky proti IgA
- kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali

V případě šoku je nutné zahájit standardní protišokovou terapii.

Tromboembolismus

Je klinicky dokázaná spojitost mezi podáním IVIg přípravků a tromboembolickými příhodami jako infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda (včetně mozkové příhody), plicní embolie a hluboká žilní trombóza. Předpokládá se, že souvisejí s relativním zvýšením viskozity krve kvůli vysokému přílivu/přítoku imunoglobulinů u rizikových pacientů. Opatrnost je třeba věnovat při předepisování a aplikaci IVIg přípravků u obézních pacientů a u pacientů s již existujícím rizikem výskytu trombotických komplikací (jako je např. pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárního onemocnění nebo trombotických příhod, pacienti se získanými nebo zděděnými

trombofilními poruchami, pacienti s dlouhými obdobími imobilizace, pacienti s těžkou hypovolémií, pacienti s nemocemi, které zvyšují viskozitu krve).

U pacientů s rizikem tromboembolie jako nežádoucího účinku musí být IVIg přípravky podávány velmi pomalou rychlostí a v přípustné dávce.

Akutní selhání ledvin

U pacientů léčených IVIg byly zaznamenány případy akutního renálního selhání. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, jako např. existující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolémie, nadváha, současná aplikace nefrotoxických přípravků nebo věk nad 65 roků.

Před infuzí IVIg a znovu ve vhodných intervalech se mají stanovit renální parametry, zejména u pacientů, u nichž se vyhodnotí potenciálně zvýšené riziko vzniku akutního renálního selhání. U pacientů s rizikem akutního renálního selhání mají být IVIg přípravky podávány v minimální dávce při nejnižší praktikovatelné rychlosti infuze. V případě poškození funkce ledvin je třeba zvážit přerušování podání IVIg.

I když případy renální dysfunkce a akutního renálního selhání byly spojené s užíváním mnoha registrovaných IVIg přípravků obsahujících různé pomocné látky jako je sacharóza, glukóza a maltóza, za největší podíl všech případů byly odpovědné ty přípravky, které obsahovaly sacharózu jako stabilizátor. U rizikových pacientů je možné uvažovat o použití IVIg přípravků neobsahujících tyto pomocné látky. Flebogamma DIF neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndrom aseptické meningitidy (*Aseptic Meningitis Syndrome, AMS*)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen AMS. Syndrom obvykle začíná během několika hodin až 2 dny po IVIg léčbě. Testy cerebrospinální tekutiny (*Cerebrospinal Fluid, CSF*) často prokazují pleocytózu až několik tisíc buněk/mm³, především granulocytární řady, a zvýšené hladiny proteinů až několik set mg/dl. AMS se může vyskytovat častěji při léčbě vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

U pacientů vykazujících takové znaky a příznaky má proběhnout důkladné neurologické vyšetření, včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby byly vyloučeny další příčiny meningitidy.

Přerušování léčby IVIg způsobilo během několika dnů remisi AMS bez následků.

Hemolytická anémie

Přípravky IVIg mohou obsahovat krevní skupinové protilátky, které mohou působit jako hemolyziny a způsobit obalení červených krvinek (ERY) imunoglobuliny, což vede k pozitivní přímé antiglobulinové reakci (Coombsův test) a vzácně hemolýze. Hemolytická anémie může vést k další IVIg léčbě vzhledem ke zvýšení sequestrace ERY. Mají být sledované IVIg markery vzhledem k možným klinickým příznakům hemolýzy. (Viz bod 4.8).

Neutropenie / leukopenie

Po léčbě IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo byly hlášeny epizody neutropenie, někdy závažné. Obvykle se vyskytují během několika hodin nebo dnů po podání IVIg a spontánně se vyřeší během 7 až 14 dnů.

Akutní poranění plic v souvislosti s transfuzí (TRALI)

U pacientů, kterým byl podán IVIg, byly hlášeny případy akutního nekardiogenního plicního edému (akutního poranění plic v souvislosti s transfuzí [*Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI*]). TRALI se vyznačuje závažnou hypoxií, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se typicky vyvinou během transfuze nebo do 6 hodin po ní, často v průběhu 1 - 2 hodin. Proto musí být příjemci IVIg sledováni a v případě nežádoucích účinků postihujících plíce

musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav a vyžaduje okamžité ošetření na jednotce intenzivní péče.

Interference se serologickými zkouškami

Po podání imunoglobulinu může v krvi pacienta dojít k přechodnému vzestupu pasivně přenesených protilátek, a tím ke vzniku zavádějících pozitivních výsledků u sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytů, jako např. A, B, D, může ovlivnit některé sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Přenosné látky

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekčních agens zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u virů s lipidovým obalem, jako jsou virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a virů bez lipidového obalu viru hepatitidy A a parvoviru B19.

Klinické studie znovu potvrdily absenci přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 imunoglobuliny, předpokládá se, že obsah protilátek ve velké míře přispívá k virové bezpečnosti.

V zájmu pacientů, kterým je přípravek Flebogamma DIF podáván, se doporučuje zaznamenávat název a číslo šarže aplikovaného přípravku z důvodů zabezpečení spojení mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 7,35 mg sodíku v 100 ml, což odpovídá 0,37 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Poregistrační studie bezpečnosti

Poregistrační studie bezpečnosti naznačila, že u přípravku Flebogamma DIF 100 mg/ml jsou infuze spojeny s potenciálně souvisejícími nežádoucími příhodami ve vyšší míře než u přípravku Flebogamma DIF 50 mg/ml (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Při podávání přípravku Flebogamma DIF pediatrickým pacientům se doporučuje provádět sledování základních fyziologických funkcí těchto pacientů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé oslabené virové vakcíny

Po podání imunoglobulinu může dojít ke snížení účinnosti živých oslabených virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím; po dobu minimálně 6 týdnů až 3 měsíců. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a očkováním živou oslabenou virovou vakcínou by měl uplynout interval 3 měsíců. V případě vakcíny proti spalničkám může toto snížení

účinnosti trvat až 1 rok. Z tohoto důvodu u pacientů očkovaných vakcínou proti spalničkám by měla být zkontrolována hladina protilátek.

Kličková diuretika

Vyhnete se souběžnému používání kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Předpokládá se, že stejné interakce, které jsou zmiňované u dospělých, se mohou vyskytnout i u dětské populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost aplikace tohoto přípravku těhotným ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích, proto by měl být u těhotných podáván jen s velkou opatrností. U IVIg přípravků byl prokázán přestup přes placentu, zvyšující se během třetího trimestru.

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod či novorozence.

Kojení

Bezpečnost podání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích, proto má být u kojících žen podáván jen s velkou opatrností. Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka. Žádné negativní účinky na kojené novorozence /děti se neočekávají.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být snížena nežádoucími reakcemi, jakou jsou závratě, spojenými s přípravkem Flebogamma DIF. Pacienti, kteří mají zkušenost s nežádoucími účinky během léčby, by měli vyčkat před řízením nebo obsluhou strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky způsobené normálním lidským imunoglobulinem (se snižující se četností) zahrnují (viz také bod 4.4):

- zimnici, bolest hlavy, závratě, horečku, zvracení, alergické reakce, nauzeu, bolest kloubů, pokles krevního tlaku a mírnou bolest dolní části zad
- reverzibilní hemolytické reakce; zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB a (vzácně) hemolytickou anémií vyžadující transfúzi
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, u kterých se při předchozích aplikacích nevyskytly žádné známky hypersenzitivity
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožního lupus erythematosus - frekvence není známa)
- (velmi vzácně) tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, plicní embolii, hlubokou žilní trombózu
- případy reverzibilní aseptické meningitidy
- případy zvýšení hladiny kreatininu v plazmě a/nebo akutní renální selhání
- případy akutního plicní poškození plic v souvislosti s transfúzí (TRALI)

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V průběhu klinických studií bylo zjištěno, že zvýšený počet nežádoucích účinků pravděpodobně souvisí se zvýšenou rychlostí podávané infuze (viz bod 4.2).

Následující tabulka používá klasifikaci podle MedDRA systému tříd orgánových systémů (SOC a Preferred Term Level).

Četnost byla posouzena na základě následující konvence:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V rámci každého seskupení četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti.

Zdroj bezpečnostní databáze z klinických studií a studie bezpečnosti po uvedení na trh u celkem 160 pacientů, kterým byl podáván přípravek Flebogamma DIF 100 mg/ml (s celkovým počtem 915 infuzí)

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Infekce a infestace	Aseptická meningitida	Méně časté	Méně časté
	Infekce močových cest	Méně časté	Méně časté
	Chřipka	Méně časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Bicytopenie	Méně časté	Méně časté
	Leukopenie	Méně časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Méně časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	Méně časté
	Neklid	Méně časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Synkopa	Méně časté	Méně časté
	Radikulopatie	Méně časté	Méně časté
	Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
	Třes	Časté	Méně časté
	Závrať	Časté	Méně časté
Poruchy oka	Makulopatie	Časté	Méně časté
	Rozmazané vidění	Časté	Méně časté
	Konjunktivitida	Časté	Méně časté
	Fotofobie	Méně časté	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Méně časté
	Bolest ucha	Méně časté	Méně časté
Srdeční poruchy	Cyanóza	Méně časté	Méně časté
	Tachykardie	Časté	Časté
Cévní poruchy	Trombóza	Méně časté	Méně časté
	Lymfedém	Méně časté	Méně časté
	Hypertenze	Časté	Méně časté
	Diastolická hypertenze	Časté	Méně časté
	Systolická hypertenze	Méně časté	Méně časté
	Hypotenze	Časté	Časté

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
	Hematom	Méně časté	Méně časté
	Zčervenání	Méně časté	Méně časté
Respirační hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté
	Epistaxe	Méně časté	Méně časté
	Bolest dutin	Méně časté	Méně časté
	Syndrom kašle z horních cest dýchacích	Méně časté	Méně časté
	Nazální překrvení	Méně časté	Méně časté
	Sípot	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté	Méně časté
	Hemateméza	Méně časté	Méně časté
	Zvracení	Časté	Časté
	Bolest horní části břicha	Časté	Méně časté
	Bolest břicha	Časté	Méně časté
	Břišní diskomfort	Méně časté	Méně časté
	Rozpětí břicha	Méně časté	Méně časté
	Nauzea	Velmi časté	Časté
	Flatulence	Časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Ekchymóza	Méně časté	Méně časté
	Purpura	Méně časté	Méně časté
	Svědění	Časté	Méně časté
	Vyrážka	Časté	Méně časté
	Erytém	Méně časté	Méně časté
	Palmární erytém	Méně časté	Méně časté
	Akné	Méně časté	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Alopecie	Méně časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Méně časté	Méně časté
	Myalgie	Časté	Časté
	Bolest zad	Časté	Časté
	Bolest šije	Časté	Méně časté
	Bolest v končetině	Časté	Méně časté
	Muskuloskeletální diskomfort	Méně časté	Méně časté
	Diskomfort končetiny	Časté	Méně časté
	Svalová křeč	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Svalové napětí	Časté	Méně časté
	Příznaky podobné chřipce	Méně časté	Méně časté
	Horečka	Velmi časté	Časté
	Bolest na hrudi	Časté	Méně časté
	Diskomfort v oblasti hrudníku	Časté	Méně časté
	Periferní edémy	Časté	Méně časté
	Zimnice	Časté	Časté
	Ztuhlost	Velmi časté	Časté
	Malátnost	Časté	Méně časté
	Pocit chladu	Časté	Méně časté
	Únava	Časté	Méně časté
	Celkové zhoršení fyzického zdraví	Méně časté	Méně časté
	Bolest	Časté	Méně časté
	Pocit neklidu	Méně časté	Méně časté
Reakce v místě infuze	Časté	Méně časté	
Erytém v místě infuze	Méně časté	Méně časté	

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
	Bolest v místě infuze	Méně časté	Méně časté
Vyšetření	Snížená hladina hemoglobinu	Méně časté	Méně časté
	Zvýšená tělesná teplota	Časté	Časté
	Zvýšená srdeční frekvence	Časté	Časté
	Zvýšený krevní tlak	Časté	Časté
	Zvýšený systolický krevní tlak	Časté	Časté
	Snížená srdeční frekvence	Méně časté	Méně časté
	Snížený diastolický krevní tlak	Časté	Časté
	Snížený systolický krevní tlak	Méně časté	Méně časté
	Zvýšený počet retikulocytů	Méně časté	Méně časté
Poranění otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Časté	Méně časté
	Reakce spojené s infuzí	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po uvedení přípravku na trh od doby, kdy byl přípravek registrován v obou koncentracích, byly bolest na hrudi, zrudnutí, zvýšený a snížený krevní tlak, malátnost, dušnost, nauzea, zvracení, horečka, bolest zad, bolest hlavy a zimnice.

Pediatrická populace

Byly hodnoceny výsledky bezpečnosti u 4 dětských pacientů (≤ 17 let) zahrnutých v PID studii a výsledky u 13 dětí (ve věku 3 až 16 let) zahrnutých v ITP studii. Bylo zjištěno, že podíl bolesti hlavy, zimnice, horečky, nauzea, zvracení, hypotenze, zvýšené tepové frekvence a bolesti zad byl u dětí větší než u dospělých. Posouzení základních fyziologických funkcí v klinických studiích v pediatrické populaci nenaznačuje žádný vzorec klinicky významných změn.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k přetížení oběhu tekutinami a hyperviskozitě, obzvláště u rizikových pacientů, mezi které patří kojenci, starší pacienti a pacienti s poruchou funkce srdce nebo ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Informace o předávkování přípravkem Flebogamma DIF u dětí nebyla stanovena. Ačkoliv stejně jako u dospělé populace, předávkování může vést k proměnlivému přetížení a hyperviskozitě tak, jako u ostatních intravenózních imunoglobulinů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární podání, ATC kód: J06BA02.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje především imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v běžné populaci. Obvykle je vyrobený ze směsné plazmy od minimálně 1000 dárců. Distribuce podtříd imunoglobulinu G odpovídá jejich distribuci v přirozené lidské plazmě.

Odpovídající dávky tohoto léčivého přípravku mohou vrátit abnormální nízké hladiny imunoglobulinu G do normálního rozmezí.

Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba není zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Byly provedeny tři klinické studie s Flebogamma DIF, jedna z nich jako substituční terapie u pacientů s primárním imunodeficitem (u dospělých pacientů a dětí nad 6 let) a dvě na imunomodulaci u pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou (jedna u dospělých pacientů a druhá u dospělých pacientů a dětí mezi 3 a 16 roky).

V poregistrační studii bezpečnosti, do které bylo zahrnuto 66 pacientů, bylo prokázáno, že u přípravku Flebogamma DIF 100 mg/ml jsou infuze spojeny s potenciálně souvisejícími nežádoucími příhodami ve vyšší míře (18,46 %, n = 24/130) než u přípravku Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n = 3/135). U jednoho subjektu léčeného přípravkem Flebogamma DIF 100 mg/ml však byly zaznamenány mírné epizody bolesti hlavy při všech infuzích a jeden další pacient zaznamenal 2 epizody horečky při 2 infuzích. Stojí za uvážení, že tyto 2 subjekty v této skupině přispěly k vyšší frekvenci infuzí s reakcemi. V obou skupinách nebylo u žádného jiného subjektu zaznamenáno více než 1 infuze s nežádoucími účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Normální lidský imunoglobulin je po intravenózní aplikaci ihned a zcela biologicky dostupný v oběhu příjemce.

Distribuce

Relativně rychle je distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou; po přibližně 3-5 dnech je dosažena rovnováha mezi intra- a extravaskulárním oddílem.

Eliminace

Flebogamma DIF 100 mg/ml má poločas přibližně 34 - 37 dnů. Tento poločas se může lišit, zejména u pacientů s primární imunodeficiencí.

IgG a IgG komplexy jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliárního systému.

Pediatrická populace

Nejsou předpokládány rozdíly farmakokinetických vlastností u dětské populace.

Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici (viz odkazy)

U vnímavých pacientů nebyly provedeny žádné klinické studie týkající se *profylaxe spalniček před expozicí / po expozici*.

Flebogamma DIF 100 mg/ml splňuje minimální prahovou hodnotu specifikace účinnosti protilátek proti viru spalniček $0,36 \times$ standard Centra pro hodnocení biologických léčiv a výzkum (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*). Dávkování je založeno na farmakokinetických výpočtech, které zohledňují tělesnou hmotnost, objem krve a poločas eliminace imunoglobulinů. Tyto výpočty předpovídají:

- Hladinu titru v séru po 13,5 dnech = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg). To poskytuje více než dvojnásobnou bezpečnostní rezervu oproti ochrannému titru 120 mIU/ml stanovenému WHO.
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg).
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – profylaxe před expozicí).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity podání jedné dávky byla provedena u potkanů a myší. Absence mortality v preklinických studiích s přípravkem Flebogamma DIF v dávce do 2500 mg/kg neodhalily žádné významné potvrzené nežádoucí příznaky, které by postihovaly dýchání, oběhový a centrální nervový systém u testovaných zvířat, což prokazuje bezpečnost přípravku Flebogamma DIF.

Opakovaná podání při testu toxicity a při studiu embryo-fetální toxicity jsou nevhodná, protože dochází k indukci tvorby protilátek a k následné interferenci s protilátkami. Účinky přípravku na imunitní systém novorozence nebyly předmětem studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, ani s jakýmkoli jinými IVIg přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml, 100 ml nebo 200 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo typu II) s uzávěrem (chlorbutylová pryž).

Velikost balení: 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Před aplikací je třeba přípravek zahřát na pokojovou teplotu (ne více než 30 °C).
Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. Roztoky, které nejsou čiré nebo obsahují částice, nesmí být použity.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (0,5 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský immunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg Immunoglobulinum humanum normale (IVIg), ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

0,5 g / 10 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sorbitol, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/404/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (2,5 g, 5 g, 10 g a 20 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský immunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg Immunoglobulinum humanum normale (IVIg), ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

Maximální obsah IgA je 50 mikrogramů/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sorbitol, voda pro injekci. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (5 g, 10 g a 20 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský imunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg Immunoglobulinum humanum normale (IVIg), ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sorbitol, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pro zavěšení zde zatahnout.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (0,5 g a 2,5 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský imunoglobulin (IVIg)
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

Pro zavěšení zde zatáhnout

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (5 g, 10 g a 20 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský imunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 100 mg Immunoglobulinum humanum normale (IVIg), ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

Obsah stopového množství IgA je 100 mikrogramů/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sorbitol, voda pro injekci. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (5 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský immunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

5 g / 50 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro zavěšení zde zatáhnout
Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (10 g a 20 g)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok
Normální lidský imunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 100 mg Immunoglobulinum humanum normale (IVIg), ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sorbitol, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro zavěšení zde zatáhnout
Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Flebogamma DIF 50 mg/ml infuzní roztok Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Flebogamma DIF a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flebogamma DIF používat
3. Jak se přípravek Flebogamma DIF používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Flebogamma DIF uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Flebogamma DIF a k čemu se používá

Co je přípravek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF obsahuje normální lidský imunoglobulin, vysoce čištěnou bílkovinu získanou z lidské plazmy (část krve od dárců). Tento lék patří do skupiny léčiv nazývaných intravenózní imunoglobuliny. Tato léčiva se používají u pacientů v situacích, kdy jejich obranný systém dostatečně nepracuje.

K čemu se přípravek Flebogamma DIF používá

Léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let), kteří nemají vhodné protilátky (Flebogamma DIF se používá jako nahrazující léčba). Zahrnuje dvě skupiny:

- Pacienti s primárním syndromem potlačené obranyschopnosti (PID), vrozeným nedostatkem protilátek (skupina 1).
- Pacienti se sekundárním syndromem potlačené obranyschopnosti (SID) se závažnými nebo opakovanými infekcemi, u nichž nebyla účinná antimikrobiální léčba, a buď u nich bylo zaznamenáno **prokázané selhání specifických protilátek (PSAF)*** nebo mají hladiny IgG v séru < 4 g/l (skupina 2)

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek proti vakcíně s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigenem

Léčba vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (2 – 18 let), u nichž aktivní vakcinace proti spalničkám není indikována nebo se nedoporučuje.

Léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let) s určitým autoimunitním onemocněním (imonomodulace). Zahrnuje pět skupin:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP), kdy je výrazně snížený počet krevních destiček v krevním řečišti. Krevní destičky jsou důležitou součástí procesu srážení krve a snížení jejich

počtu může vést k nežádoucímu krvácení a vzniku podlitin. Přípravek je také používán u pacientů v případě vysokého rizika krvácení nebo před chirurgickým zákrokem k úpravě počtu krevních destiček.

- Guillian-Barrého syndrom, kdy imunitní systém poškozují nervy a tím jim brání ve správné funkci.
- Kawasakiho onemocnění (v tomto případě ve spojení s léčbou kyselinou acetylsalicylovou) – rozšíření cév (tepen) u dětí.
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP), vzácné a progresivní onemocnění způsobující slabost končetin, necitlivost, bolest a únavu.
- Multifokální motorická neuropatie (MMN), vzácné onemocnění způsobující pomalou progresivní asymetrickou slabost končetin bez ztráty smyslového vnímání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flebogamma DIF používat

Nepoužívejte Flebogamma DIF

- Jestliže jste alergický/á na lidský normální imunoglobulin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže nemáte v krvi dostatek imunoglobulinů typu IgA nebo se vytvořily protilátky proti IgA.
- Jestliže máte nesnášenlivost fruktózy, poměrně vzácný vrozený stav, kdy se nevytváří enzym pro rozložení fruktózy. Protože u kojenců a malých dětí (ve věku 0-2 roky) nemusí být vrozená intolerance fruktózy ještě rozpoznána a může být smrtelná, tento přípravek jim nesmí být podán (viz zvláštní upozornění o pomocných látkách na konci tohoto bodu).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Flebogamma DIF se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- v případě vysoké rychlosti podání infuze
- jestliže byl Flebogamma DIF aplikován poprvé, nebo byla léčba převedena z jiného alternativního lidského normálního imunoglobulinu (IVIg), nebo uplynul-li dlouhý časový interval od poslední aplikace infuze (např. několik týdnů). V takových případech budete během celé infuze a po dobu jedné hodiny po ní pečlivě sledováni pro případné zjištění nežádoucích účinků.

Alergické reakce se vyskytují vzácně. Mohou se vyskytnout zejména tehdy, jestliže ve Vaší krvi je nedostatek imunoglobulinů typu IgA nebo se vytváří anti-IgA protilátky.

Pacienti s možnými rizikovými faktory

Prosím, informujte lékaře, pokud se Vás některý z následujících stavů a/nebo onemocnění týká, jelikož u pacientů s existujícími rizikovými faktory pro vznik trombózy (tvorba krevních sraženin v krvi) je třeba kontroly. Zejména informujte lékaře, pokud máte:

- diabetes
- vysoký krevní tlak
- prodělané vaskulární onemocnění nebo trombózu
- nadváhu

- pokles krevního objemu
- onemocnění, které zvyšuje viskozitu krve
- věk nad 65 let

Pacienti s ledvinovými potížemi

Pokud máte onemocnění ledvin a je Vám poprvé podán přípravek Flebogamma DIF, mohou se zhoršit Vaše potíže s ledvinami.

Váš lékař zváží rizikové faktory a učiní opatření, jako jsou snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby.

Vliv na vyšetření krve

Po podání přípravku Flebogamma DIF mohou být výsledky určitých krevních testů (serologické testy) po určitou dobu ovlivněny. Jestliže jsou u Vás prováděny krevní testy po podání Flebogamma DIFu, oznamte osobě, která Vám krev odebírá, nebo lékaři, že jste dostal/a tento lék.

Zvláštní bezpečnostní upozornění

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy je dodržována řada opatření zabráňujících přenosu infekce na pacienty. Patří sem:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, který vylučuje možné přenašeče infekčních onemocnění.
- testování každého vzorku plazmy na přítomnost virů a infekcí.
- zahrnutí kroků, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry v procesu zpracování krve a plazmy.

Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné infekce.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u virů s lipidovým obalem, jako jsou virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C a virů bez lipidového obalu viru hepatitidy A a parvoviru B19.

Imunoglobuliny nebyly spojovány s infekcemi viru hepatitidy typu A a parvoviru B19, předpokládá se, že obsah protilátek proti těmto infekcím, které jsou obsaženy v tomto přípravku, ve velké míře přispívá k virové bezpečnosti.

Důrazně se doporučuje, aby pokaždé, kdy je Vám podáván přípravek Flebogamma DIF, byly zaznamenány název a číslo šarže léku (uvedené na označení na obalu a krabičce po Lot nebo č.š.), aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

Děti a dospívající

V průběhu infuze přípravku Flebogamma DIF musí být sledovány základní fyziologické funkce (tělesná teplota, krevní tlak, tepová frekvence a dechová frekvence).

Další léčivé přípravky a Flebogamma DIF

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).
- Účinek na vakcíny: Flebogamma DIF může utlumit účinek některých typů virových vakcín (živé oslabené virové vakcíny). V případě zarděnek, příušnic a planých neštovic musí uplynout

doba 3 měsíců po podání tohoto léčivého přípravku a před podáním této vakcíny. V případě spalniček je tato doba až do 1 roku.

- Během léčby přípravkem Flebogamma DIF se vyhněte souběžnému používání přípravků, které zvyšují vylučování vody z těla (kličková diuretika).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U pacientů se mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. závratě nebo nauzea) během léčby, které by mohly mít vliv na řízení nebo obsluhu strojů.

Flebogamma DIF obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem

Flebogamma DIF obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 7,35 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 100 ml. To odpovídá 0,37 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Flebogamma DIF používá

Flebogamma DIF je určen k infuzi do žíly (intravenózní aplikaci). Přípravek si můžete aplikovat, pokud jste byl/a dostatečně vyškolen/a nemocničním personálem nebo zdravotnickým pracovníkem. Infuzi přípravku musíte provádět přesně podle instrukcí tak, abyste se vyhnuli přenosu bakterií. Nikdy si nesmíte podávat přípravek o samotě, vždy musí být přítomen zdravotnický pracovník se zkušenostmi s přípravou léku, kanylací, podáváním léku a sledováním nežádoucích účinků.

Dávka přípravku, která Vám bude podána, závisí na onemocnění a Vaší tělesné hmotnosti a bude určena Vaším lékařem (prosím čtěte bod „Instrukce pro odborný personál“, který je na konci této příbalové informace).

Na začátku infuze by měl být Flebogamma DIF podáván intravenózně s počáteční rychlostí (0,01-0,02 ml/kg/min). Pokud snášíte infuzi dobře, může Váš lékař její rychlost postupně zvýšit až na (0,1 ml/kg/min).

Použití u dětí starších 2 let

Dávkování u dětí se neliší od dávek pro dospělé, protože podání závisí na typu onemocnění a tělesné hmotnosti dítěte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Flebogamma DIF, než jste měl(a)

Je-li podaná dávka Flebogamma DIF vyšší než má být, Váš organismus může být přetížen nadbytkem tekutiny. Toto může nastat zejména tehdy, jste-li rizikový pacient, např. vyššího věku, nebo jestliže máte problémy se srdcem nebo ledvinami. Okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Flebogamma DIF

Okamžitě informujte lékaře nebo lékárníka a řiďte se jejich pokyny.
Nesmí Vám být podána dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vzácně a v izolovaných případech byly hlášeny následující nežádoucí účinky v souvislosti s imunoglobuliny. **Bezodkladně vyhledejte lékařskou péči v případě, že se během nebo po podání infuze vyskytnou následující nežádoucí účinky:**

- Náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok (jehož známky jsou zčervenání, snížení krevního tlaku, palpitace, sípání, kašláni, kýchání a obtížné dýchání a další), dokonce i když se u pacienta při předchozích aplikacích nevyskytly žádné známky precitlivělosti.
- Případy přechodné neinfekční meningitidy (jejíž známky jsou bolest hlavy, úzkost nebo světloplachost, strnulá šíje).
- Případy přechodného snížení počtu červených krvinek (reverzibilní hemolytické anémie/hemolýzy).
- Případy dočasných kožních reakcí (nežádoucí účinek na vaší kůži).
- Zvýšení kreatininu v plazmě (test hodnotící funkci ledvin) a/nebo akutní selhání ledvin (jehož známky jsou bolest dolní části zad, únava, snížené množství moče).
- Tromboembolické reakce jako srdeční infarkt (svírání v oblasti hrudníku s pocitem rychle bijícího srdce), mozková příhoda (ochablost svalů v obličeji, rukou nebo nohou, porucha řeči nebo nepochopení řeči ostatních, kteří mluví) plicní embolie (zkrácení dechu, bolest na hrudi a únava) a hluboké žilní trombózy (bolest a otoky končetin).
- Případy akutního plicního poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI), které způsobuje hypoxii (nedostatek kyslíku), dyspnoe (ztížené dýchání), tachypnoe (zrychlené dýchání), cyanózu (nedostatek kyslíku v krvi), horečku a hypotenzi.

Jiné nežádoucí účinky:

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 infuzí):

- bolesti hlavy
- horečka (zvýšená tělesná teplota)
- tachykardie (zrychlení srdeční činnosti)
- snížený krevní tlak

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 infuzí):

- zánět průdušek
- zánět nosohltanu
- závratě
- zvýšený krevní tlak
- zvýšení krevního tlaku

- sípání
- produktivní kašel
- bolest břicha (včetně bolesti v horní části)
- průjem
- zvracení
- nauzea
- kopřivka
- svědění
- kožní vyrážka
- bolesti zad
- myalgie (bolesti svalů)
- artralgie (bolesti kloubů)
- ztuhlost (pocit chvění z chladu) nebo zimnice
- bolest
- reakce v místě vpichu
- pozitivní Coombsův test
- snížení krevního tlaku

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 infuzí):

- přecitlivělost
- abnormální chování
- migréna
- kolísavý krevní tlak
- zčervenání (až zrudnutí)
- kašel
- astma
- dušnost (ztížené dýchání)
- epistaxe (krvácení z nosu)
- nepříjemný pocit v nosu
- laryngeální bolest
- kontaktní dermatitida
- hyperhidróza (nadměrné pocení)
- vyrážka
- svalové křeče
- bolest šíje
- bolest v končetině
- zadržování moči
- astenie (tělesná slabost)
- bolest na hrudi
- reakce v místě infuze (erytém, extravazace, zánět, bolest)
- reakce v místě vpichu (zahrnují edém v místě vpichu, bolesti, svědění a otok)
- periferní otok
- zvýšená hladina alaninaminotransferázy (jaterní transaminázy)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí byl pozorován vyšší výskyt bolesti hlavy, horečky, zvýšené tepové frekvence a nízkého krevního tlaku než u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Flebogamma DIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Flebogamma DIF obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Flebogamma DIF je Immunoglobulinum humanum normale 50 mg v jednom ml, ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje: 0,5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje: 2,5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje: 5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 200 ml injekční lahvička obsahuje: 10 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 400 ml injekční lahvička obsahuje: 20 g Immunoglobulinum humanum normale

Zastoupení jednotlivých podtříd IgG je přibližně: 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂; 2,7% IgG₃ a 2,2% IgG₄. Obsah stopového množství IgA (nižší než 50 mikrogramů/ml).

- Pomocnými látkami jsou sorbitol a voda pro injekci (viz bod 2. pro další informaci o pomocných látkách).

Jak Flebogamma DIF vypadá a co obsahuje toto balení

Flebogamma DIF je infuzní roztok. Roztok je čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.

Flebogamma DIF je dodáván jako 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml nebo 20 g/400 ml roztoku v injekční lahvičce.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3 pro další informaci):

Dávkování a způsob podání

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávkování se řídí podle individuálního stavu pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující režim dávkování může sloužit jako návod.

Doporučené dávky jsou uvedené v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Interval infuzí
Substituční léčba:		
Syndrom primárního imunodeficitu	Počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Sekundární imunodeficiencie	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici:		
Profylaxe po expozici u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve v rámci 6 dnů, případně opakovaně po 2 týdnech k udržení hladiny protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml
Profylaxe po expozici u pacientů s PID/SID	0,4 g/kg	K udržovací léčbě se podá jako dávka navíc do 6 dnů po expozici.

Indikace	Dávka	Interval infuzí
Profylaxe před expozicí u pacientů s PID/SID	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na nejméně 0,53 g/kg.
Imunomodulace:		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den	1. den, případně opakovat jedenkrát během 3 dnů po dobu 2 - 5 dní
Guillain-Barrého syndrom	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	jako jednu dávku spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní v rozdělených dávkách během 1 - 2 dní každé 3 týdny
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 po sobě následujících dní každé 2 - 4 týdny v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní každých 4 - 8 týdnů

Flebogamma DIF by měl být během prvních 30 minut podáván intravenózně s počáteční rychlostí 0,01-0,02 ml/kg/min. Je-li infuze pacientem dobře snášena, lze rychlost postupně zvýšit až na maximum 0,1 ml/kg/min.

V průběhu studie u pacientů s chronickou ITP bylo dosaženo významného zvýšení hladin krevních destiček (64 000/ μ l), ačkoli nebylo dosaženo normálních hladin.

Pediatrická populace

Protože dávka je určena pro každou indikaci podle tělesné hmotnosti a upravena podle konkrétních podmínek, dávkování u dětí se neliší od dávek pro dospělé.

Inkompatibility

Flebogamma DIF nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo intravenózními roztoky. Podává se pouze odděleně od jiných přípravků intravenózně.

Zvláštní upozornění

Sorbitol

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Je důrazně doporučeno při každém podávání přípravku Flebogamma DIF zaznamenávat název a číslo šarže aplikovaného přípravku z důvodů zabezpečení spojení mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci

Před aplikací je třeba přípravek zahřát na pokojovou teplotu (ne více než 30 °C).

Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní. Nepoužívejte přípravek Flebogamma DIF, který není čirý nebo obsahuje částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Flebogamma DIF a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flebogamma DIF používat
3. Jak se přípravek Flebogamma DIF používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Flebogamma DIF uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Flebogamma DIF a k čemu se používá

Co je přípravek Flebogamma DIF

Flebogamma DIF obsahuje normální lidský imunoglobulin, vysoce čištěnou bílkovinu získanou z lidské plazmy (část krve od dárců). Tento lék patří do skupiny léčiv nazývaných intravenózní imunoglobuliny. Tato léčiva se používají u pacientů v situacích, kdy jejich obranný systém dostatečně nepracuje.

K čemu se přípravek Flebogamma DIF používá

Léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let), kteří nemají vhodné protilátky (Flebogamma DIF se používá jako nahrazující léčba). Zahrnuje dvě skupiny:

- Pacienti s primárním syndromem potlačené obranyschopnosti (PID), vrozeným nedostatkem protilátek (skupina 1).
- Pacienti se sekundárním syndromem potlačené obranyschopnosti (SID) se závažnými nebo opakovanými infekcemi, u nichž nebyla účinná antimikrobiální léčba, a buď u nich bylo zaznamenáno **prokázané selhání specifických protilátek (PSAF)*** nebo mají hladiny IgG v séru < 4 g/l (skupina 2)

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek proti vakcíně s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigenem

Léčba vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (2 – 18 let), u nichž aktivní vakcinace proti spalničkám není indikována nebo se nedoporučuje.

Léčba dospělých, dětí a dospívajících (2-18 let) s určitým autoimunitním onemocněním (imonomodulace). Zahrnuje pět skupin:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP), kdy je výrazně snížený počet krevních destiček v krevním řečišti. Krevní destičky jsou důležitou součástí procesu srážení krve a snížení jejich

počtu může vést k nežádoucímu krvácení a vzniku podlitin. Přípravek je také používán u pacientů v případě vysokého rizika krvácení nebo před chirurgickým zákrokem k úpravě počtu krevních destiček.

- Guillian-Barrého syndrom, kdy imunitní systém poškozují nervy a tím jim brání ve správné funkci.
- Kawasakiho onemocnění (v tomto případě ve spojení s léčbou kyselinou acetylsalicylovou) – rozšíření cév (tepen) u dětí.
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP), vzácné a progresivní onemocnění způsobující slabost končetin, necitlivost, bolest a únavu.
- Multifokální motorická neuropatie (MMN), vzácné onemocnění způsobující pomalou progresivní asymetrickou slabost končetin bez ztráty smyslového vnímání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flebogamma DIF používat

Nepoužívejte Flebogamma DIF

- Jestliže jste alergický/á na lidský normální imunoglobulin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže nemáte v krvi dostatek imunoglobulinů typu IgA nebo se vytvořily protilátky proti IgA.
- Jestliže máte nesnášenlivost fruktózy, poměrně vzácný vrozený stav, kdy se nevytváří enzym pro rozložení fruktózy. Protože u kojenců a malých dětí (ve věku 0-2 roky) nemusí být vrozená intolerance fruktózy ještě rozpoznána a může být smrtelná tento přípravek jim nesmí být podán (viz zvláštní upozornění o pomocných látkách na konci tohoto bodu).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Flebogamma DIF se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- v případě vysoké rychlosti podání infuze
- jestliže byl Flebogamma DIF aplikován poprvé, nebo byla léčba převedena z jiného alternativního lidského normálního imunoglobulinu (IVIg), nebo uplynul-li dlouhý časový interval od poslední aplikace infuze (např. několik týdnů). V takových případech budete během celé infuze a po dobu jedné hodiny po ní pečlivě sledováni pro případné zjištění nežádoucích účinků.

Alergické reakce se vyskytují vzácně. Mohou se vyskytnout zejména tehdy, jestliže ve Vaší krvi je nedostatek imunoglobulinů typu IgA nebo se vytváří anti-IgA protilátky.

Pacienti s možnými rizikovými faktory

Prosím, informujte lékaře, pokud se Vás některý z následujících stavů a/nebo onemocnění týká, jelikož u pacientů s existujícími rizikovými faktory pro vznik trombózy (tvorba krevních sraženin v krvi) je třeba kontroly. Zejména informujte lékaře, pokud máte:

- diabetes
- vysoký krevní tlak
- prodělané vaskulární onemocnění nebo trombózu
- nadváhu

- pokles krevního objemu
- onemocnění, které zvyšuje viskozitu krve
- věk nad 65 let

Pacienti s ledvinovými potížemi

Pokud máte onemocnění ledvin a je Vám poprvé podán přípravek Flebogamma DIF, mohou se zhoršit Vaše potíže s ledvinami.

Váš lékař zváží rizikové faktory a učiní opatření, jako jsou snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby.

Vliv na vyšetření krve

Po podání přípravku Flebogamma DIF mohou být výsledky určitých krevních testů (serologické testy) po určitou dobu ovlivněny. Jestliže jsou u Vás prováděny krevní testy po podání Flebogamma DIFu, oznamte osobě, která Vám krev odebírá, nebo lékaři, že jste dostal/a tento lék.

Zvláštní bezpečnostní upozornění

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy je dodržována řada opatření zabraňujících přenosu infekce na pacienty. Patří sem:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, který vylučuje možné přenašeče infekčních onemocnění.
- testování každého vzorku plazmy na přítomnost virů a infekcí.
- zahrnutí kroků, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry v procesu zpracování krve a plazmy.

Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné infekce.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u virů s lipidovým obalem, jako jsou virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C a virů bez lipidového obalu viru hepatitidy A a parvoviru B19.

Imunoglobuliny nebyly spojovány s infekcemi viru hepatitidy typu A a parvoviru B19, předpokládá se, že obsah protilátek proti těmto infekcím, které jsou obsaženy v tomto přípravku, ve velké míře přispívá k virové bezpečnosti.

Důrazně se doporučuje, aby pokaždé, kdy je Vám podáván přípravek Flebogamma DIF, byly zaznamenány název a číslo šarže léku (uvedené na označení na obalu a krabičce po Lot nebo č.š.), aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

Děti a dospívající

V průběhu infuze přípravku Flebogamma DIF musí být sledovány základní fyziologické funkce (tělesná teplota, krevní tlak, tepová frekvence a dechová frekvence).

Další léčivé přípravky a Flebogamma DIF

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).
- Účinek na vakcíny: Flebogamma DIF může utlumit účinek některých typů virových vakcín (živé oslabené virové vakcíny). V případě zarděnek, příušnic a planých neštovic musí uplynout

doba 3 měsíců po podání tohoto léčivého přípravku a před podáním této vakcíny. V případě spalniček je tato doba až do 1 roku.

- Během léčby přípravkem Flebogamma DIF se vyhněte souběžnému používání přípravků, které zvyšují vylučování vody z těla (kličková diuretika).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U pacientů se mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. závratě, nauzea) během léčby, které by mohly mít vliv na řízení nebo obsluhu strojů.

Flebogamma DIF obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Flebogamma DIF obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 7,35 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 100 ml. To odpovídá 0,37 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Flebogamma DIF používá

Flebogamma DIF je určen k infuzi do žíly (intravenózní aplikaci). Přípravek si můžete aplikovat, pokud jste byl/a dostatečně vyškolen/a nemocničním personálem nebo zdravotnickým pracovníkem. Infuzi přípravku musíte provádět přesně podle instrukcí tak, abyste se vyhnuli přenosu bakterií. Nikdy si nesmíte podávat přípravek o samotě, vždy musí být přítomen zdravotnický pracovník se zkušenostmi s přípravou léku, kanylací, podáváním léku a sledováním nežádoucích účinků.

Dávka přípravku, která Vám bude podána, závisí na onemocnění a Vaší tělesné hmotnosti a bude určena Vaším lékařem (prosím čtěte bod „Instrukce pro odborný personál“, který je na konci této příbalové informace).

Na začátku infuze by měl být Flebogamma DIF podáván intravenózně s počáteční rychlostí (0,01 ml/kg/min). Pokud snášíte infuzi dobře, může Váš lékař její rychlost postupně zvýšit až na 0,08 ml/kg/min.

Použití u dětí starších 2 let

Dávkování u dětí se neliší od dávek pro dospělé, protože podání závisí na typu onemocnění a tělesné hmotnosti dítěte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Flebogamma DIF, než jste měl(a)

Je-li podaná dávka Flebogamma DIF vyšší než má být, Váš organismus může být přetížen nadbytkem tekutiny. Toto může nastat zejména tehdy, jste-li rizikový pacient, např. vyššího věku, nebo jestliže máte problémy se srdcem nebo ledvinami. Okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Flebogamma DIF

Okamžitě informujte lékaře nebo lékárníka a řiďte se jejich pokyny. Nesmí Vám být podána dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vzácně a v izolovaných případech byly hlášeny následující nežádoucí účinky v souvislosti s imunoglobuliny. **Bezodkladně vyhledejte lékařskou péči v případě, že se během nebo po podání infuze vyskytnou následující nežádoucí účinky:**

- Náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok (jehož známky jsou zčervenání, snížení krevního tlaku, palpitace, sípání, kašláni, kýchání a obtížné dýchání a další), dokonce i když se u pacienta při předchozích aplikacích nevyskytly žádné známky precitlivělosti.
- Případy přechodné neinfekční meningitidy (jejíž známky jsou bolest hlavy, úzkost nebo světloplachost, strnulá šíje).
- Případy přechodného snížení počtu červených krvinek (reverzibilní hemolytické anémie/hemolýzy).
- Případy dočasných kožních reakcí (nežádoucí účinek na vaší kůži).
- Zvýšení kreatininu v plazmě (test hodnotící funkci ledvin) a/nebo akutní selhání ledvin (jehož známky jsou bolest dolní části zad, únava, snížené množství moče).
- Tromboembolické reakce jako srdeční infarkt (svírání v oblasti hrudníku s pocitem rychle bijícího srdce), mozková příhoda (ochablost svalů v obličeji, rukou nebo nohou, porucha řeči nebo nepochopení řeči ostatních, kteří mluví), plicní embolie (zkrácení dechu, bolest na hrudi a únava a hluboké žilní trombózy (bolest a otoky končetin)).
- Případy akutního plicního poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI), které způsobuje hypoxii (nedostatek kyslíku), dyspnoe (ztížené dýchání), tachypnoe (zrychlené dýchání), cyanózu (nedostatek kyslíku v krvi), horečku a hypotenzi.

Jiné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 infuzí):

- bolesti hlavy

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 infuzí):

- tachykardie (zrychlení srdeční činnosti)
- hypotenze (nízký krevní tlak)
- horečka (zvýšená tělesná teplota)
- ztuhlost (pocit chvění z chladu) nebo zimnice
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolesti zad
- myalgie (bolesti svalů)

Méně časté (mohou se vyskytnout až 1 ze 100 infuzí):

- přecitlivělost
- influenza (chřipka)
- závratě
- třes
- fotofobie (přecitlivělost vůči světlu)
- pocit porušené rovnováhy
- hypertenze (vysoký krevní tlak)
- sípání
- bolest břicha (včetně bolesti v horní části)
- průjem
- nadýmání
- svědění
- kožní vyrážka
- nepříjemný pocit v končetině
- svalové křeče nebo svalové napětí
- bolest šíje
- bolest v končetině
- nepříjemný pocit na hrudi / bolest na hrudi
- únava
- pocit chladu
- malátnost
- periferní otok
- zrychlení srdeční činnosti
- zhmožděniny
- močová infekce
- aseptická meningitida (neinfekční meningitida)
- snížení počtu červených a bílých krvinek
- anorexie (ztráta chutě k jídlu)
- nespavost
- kořenový syndrom (bolest šíje nebo zad a jiné příznaky jako snížené cití, brnění a slabost paží nebo nohou)
- vazovagální synkopa (přechodná ztráta vědomí)
- konjunktivitida (zánět očních spojivek)
- makulopatie (onemocnění makuly, skvrny na oční sítnici)
- rozmazané vidění
- bolest uší
- cyanóza (namodralé zbarvení kůže)
- zvýšení nebo snížení nebo krevního tlaku
- zčervenání (až zrudnutí)
- modřiny
- trombóza
- lymfedém
- dušnost (ztížené dýchání)
- epistaxe (krvácení z nosu)
- nadměrná tvorba hlenu v zadní části nosu
- bolest dutin
- syndrom kašle z horních cest dýchacích
- nepříjemný pocit v břiše a rozpětí břicha
- sucho v ústech
- hemateméza (zvracení krve)
- akné
- alopecie (vypadávání vlasů a ochlupení)

- hyperhidróza (nadměrné pocení)
- ekchymóza (rozsáhlá kožní podlitina)
- erytém (zčervenání kůže)
- artralgie (bolest kloubů)
- nepříjemný pocit ve svalech a kostech
- reakce na infuzi a reakce v místě vpichu (zahrnují zarudnutí v místě vpichu a bolest v místě vpichu)
- pocit neklidu (nervozita)
- příznaky podobné chřipce
- celkové zhoršení fyzického zdraví
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšený počet retikulocytů
- zpomalení srdeční činnosti

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí byl pozorován vyšší výskyt bolesti hlavy, zimnice, horečky, nauzea, zvracení, nízkého krevního tlaku, zvýšené tepové frekvence a bolesti zad než u dospělých. Cyanóza (nedostatek kyslíku v krvi) byla hlášena u jednoho dítěte, a nebyla hlášena u žádného dospělého.

Nežádoucí účinky je možné zmírnit přechodem na přípravek Flebogamma DIF 50 mg/ml. Jestliže máte horší nežádoucí účinky, poraďte se prosím se svým lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Flebogamma DIF uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Flebogamma DIF obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Flebogamma DIF je Immunoglobulinum humanum normale 100 mg v jednom ml, ze kterého nejméně 97% tvoří IgG.

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje: 5 g normálního lidského imunoglobulinu

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje: 10 g normálního lidského imunoglobulinu

Jedna 200 ml injekční lahvička obsahuje: 20 g normálního lidského imunoglobulinu

Zastoupení jednotlivých podtříd IgG je přibližně: 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂; 3,0% IgG₃ a 2,5% IgG₄. Obsah stopového množství IgA (nižší než 100 mikrogramů/ml).

- Pomocnými látkami jsou sorbitol a voda pro injekci (viz bod 2. pro další informaci o pomocných látkách).

Jak Flebogamma DIF vypadá a co obsahuje toto balení

Flebogamma DIF je infuzní roztok. Roztok je čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.

Flebogamma DIF je dodáván jako 5 g/50 ml, 10 g/100 ml a 20 g/200 ml.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3 pro další informaci):

Dávkování a způsob podání

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávkování se řídí podle individuálního stavu pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující režim dávkování může sloužit jako návod.

Doporučené dávky jsou uvedené v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Interval infuzí
Substituční léčba:		
Syndrom primárního imunodeficitu	Počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Sekundární imunodeficiencie	0,2 - 0,4 g/kg	každé 3 - 4 týdny
Profylaxe spalniček před expozicí / po expozici:		
Profylaxe po expozici u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve v rámci 6 dnů, případně opakovaně po 2 týdnech k udržení hladiny protilátek proti viru spalniček v séru > 240 mIU/ml
Profylaxe po expozici u pacientů s PID/SID	0,4 g/kg	K udržovací léčbě se podá jako dávka navíc do 6 dnů po expozici.
Profylaxe před expozicí u pacientů s PID/SID	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3 - 4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na nejméně 0,53 g/kg.
Imunomodulace:		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den	1. den, případně opakovat jedenkrát během 3 dnů po dobu 2 - 5 dní
Guillain-Barrého syndrom	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	jako jednu dávku spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní v rozdělených dávkách během 1 - 2 dní každé 3 týdny
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 po sobě následujících dní každé 2 - 4 týdny v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní každých 4 - 8 týdnů

Flebogamma DIF by měl být během prvních 30 minut podáván intravenózně s počáteční rychlostí 0,01 ml/kg/min. Je-li infuze nadále snášena, je rychlost ve druhých 30 minutách infuze 0,02 ml/kg/min. Je-li opět tolerovaná, je rychlost ve třetích 30 minutách infuze 0,04 ml/kg/min. Jestliže pacient infuzi dobře snáší, může se rychlost ve 30minutových intervalech postupně zvyšovat o 0,02 ml/kg/min až do maximální rychlosti 0,08 ml/kg/min.

Bylo hlášeno, že frekvence nežádoucích účinků vůči IVIg narůstá s rychlostí infuze. Rychlost infuze by měla být na počátku pomalá. Jestliže se nevyskytnou žádné nežádoucí účinky, může se později rychlost pomalu zvýšit až k nejvyšší rychlosti. U pacientů s nežádoucími účinky v minulosti se doporučuje snížit rychlost infuze i v její pozdější fázi s limitem maximální rychlosti do 0,04 ml/kg/min nebo podat IVIg v 5% koncentraci.

Pediatrická populace

Protože dávka je určena pro každou indikaci podle tělesné hmotnosti a upravena podle konkrétních podmínek, dávkování u dětí se neliší od dávek pro dospělé.

Inkompatibility

Flebogamma DIF nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo intravenózními roztoky. Podává se pouze odděleně od jiných přípravků intravenózně.

Zvláštní upozornění

Sorbitol

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby. U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Je důrazně doporučeno při každém podávání přípravku Flebogamma DIF zaznamenávat název a číslo šarže aplikovaného přípravku z důvodů zabezpečení spojení mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a jeho likvidaci

Před aplikací je třeba přípravek zahřát na pokojovou teplotu (ne více než 30 °C).

Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní. Nepoužívejte přípravek Flebogamma DIF, který není čirý nebo obsahuje částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.