

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flebogamma DIF 100 mg/ml infuzní roztok

## 1. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale .....100 mg  
(čistota nejméně 97% IgG)

Jedna 50 ml lahvička obsahuje: 5 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 100 ml lahvička obsahuje: 10 g Immunoglobulinum humanum normale

Jedna 200 ml lahvička obsahuje: 20 g Immunoglobulinum humanum normale

Zastoupení jednotlivých podtříd IgG (přibližné hodnoty):

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

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

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

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

Maximální obsah IgA je 100 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.

## 2. 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.

## 3. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

- Syndrom primárního imunodeficitu se sníženou tvorbou protilátek (viz bod 4.4).
- Hypogamaglobulinémie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií, u kterých selhala profylaktická léčba antibiotiky.
- Hypogamaglobulinémie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů ve fázi mnohočetného myelomu, u kterých selhala odpověď na pneumokokovou imunizaci.
- Hypogamaglobulinémie u pacientů po transplantaci krvetvorných allogeních kmenových buněk (HSCT).
- Kongenitální AIDS s rekurentními bakteriálními infekcemi.

### 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.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Substituční léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou imunodeficience.

#### Dávkování

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

Při substituční léčbě se dávka řídí podle individuálního stavu pacienta v závislosti na farmakokinetické a klinické odpovědi. 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 5 až 6 g/l. Dosažení rovnovážného stavu trvá přibližně tři až šest 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 TH každé tři až čtyři týdny.

Na dosažení hladiny 5 - 6 g/l je třeba dávka řádově 0,2 - 0,8 g/kg TH/měsíc. Interval mezi jednotlivými dávkami po dosažení rovnovážného stavu je 3 - 4 týdny.

Měly by být měřené snížené hodnoty a ty zhodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení četnosti infekcí, je nezbytné zvýšit dávku k dosažení zvýšení předešle snížených hodnot.

#### Hypogamaglobulinémie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií, u kterých selhala profylaktická léčba antibiotiky; hypogamaglobulinémie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů v plateau fázi mnohočetného myelomu, u kterých selhala odpověď na pneumokokovou imunizaci; kongenitální AIDS s rekurentními bakteriálními infekcemi

Doporučená dávka je 0,2 - 0,4 g/kg TH každé tři až čtyři týdny.

#### Hypogamaglobulinémie u pacientů po transplantaci krvetvorných allogeních kmenových buněk

Doporučená dávka je 0,2 - 0,4 g/kg TH každé tři až čtyři týdny. Snížené hladiny by měly být udržované nad 5 g/l.

#### Primární imunitní trombocytopenie

Existují 2 alternativní režimy léčby:

- 0,8 - 1 g/kg TH první den, tuto dávku je možné opakovat jednou za tři dny
- 0,4 g/kg TH denně po dobu dvou až pěti dnů.

V případě relapsu je možné léčbu opakovat.

### Guillain Barrého syndrom

0,4 g/kg TH/den po dobu 5 dní.

### Kawasakiho nemoc

Je třeba podat 1,6 - 2,0 g/kg TH v rozdělených dávkách během dvou až pěti dní nebo 2,0 g/kg TH jako jednu dávku. Pacienti by měli být současně léčeni kyselinou acetylsalicylovou.

Doporučené dávkování je shrnuté v následující tabulce:

<b>Indikace</b>	<b>Dávka</b>	<b>Interval infuzí</b>
Substituční léčba primárního imunodeficitu	- počátečná dávka: 0,4 - 0,8 g/kg TH - potom: 0,2 - 0,8 g/kg TH	každé 3 - 4 týdny, aby se dosáhla minimální hladina IgG nejméně 5 - 6 g/l
Substituční léčba sekundárního imunodeficitu	0,2 - 0,4 g/kg TH	každé 3 - 4 týdny, aby se dosáhla minimální hladina IgG nejméně 5 - 6 g/l
Kongenitální AIDS	0,2 - 0,4 g/kg TH	každé 3 - 4 týdny
Hypogamaglobulinémie (< 4 g/l) u pacientů po transplantaci krvetvorných allogeních kmenových buněk	0,2 - 0,4 g/kg TH	každé 3 - 4 týdny, aby se dosáhla minimální hladina IgG nad 5 g/l
<b>Imunomodulace:</b>		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg TH nebo 0,4 g/kg TH /den	1. den, případně opakovat jedenkrát během 3 dnů  po dobu 2 - 5 dní
Guillain Barré syndrom	0,4 g/kg TH /den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	1,6 - 2 g/kg TH nebo 2 g/kg TH	v rozdělených dávkách po dobu 2 - 5 dní spolu s kyselinou acetylsalicylovou  jako jednu dávku spolu s kyselinou acetylsalicylovou

### 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 stanoveno podle klinického účinku za výše zmíněných podmínek.

### 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 TH/min. Je-li infuze nadále snášena, je rychlost ve druhých 30 minutách infuze 0,02 ml/kg TH/min. Je-li opět tolerovaná, je rychlost ve třetích 30 minutách infuze

0,04 ml/kg TH/min. Jestliže pacient infuzi dobře snáší, může se rychlost ve 30-minutových intervalech postupně zvyšovat o 0,02 ml/kg TH/min. až do maximální rychlosti 0,08 ml/kg TH/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 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Přecitlivělost na lidské imunoglobuliny, zvláště u pacientů s protilátkami proti IgA.

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.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sorbitol

**Jeden mililitr přípravku obsahuje 50 mg sorbitolu. Tento přípravek nesmí být používán pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí fruktózy.**

**Spontánní alergie na potraviny obsahující fruktózu u osob starších dvou let s HFI může být spojena s nástupem příznaků (zvracení, gastrointestinální poruchy, apatie, retardace tělesné váhy a výšky). Před podáním přípravku Flebogamma DIF je třeba detailně prověřit anamnézu každého pacienta s ohledem na příznaky HFI.**

**V případě nechtěného podání a podezření na intoleranci fruktózy, musí být infuze okamžitě ukončena, a intenzivní péči obnovena normoglykémie a stabilizovány všechny životně důležité funkce.**

**Nepředpokládá se interference se stanovením hladiny glukózy v krvi.**

Některé závažné nežádoucí účinky mohou souviset s rychlostí podání infuze. Je třeba přesně dodržovat doporučenou rychlost podání infuze, která je uvedena v bodu 4.2. Během doby podání infuze musí být pacienti pečlivě monitorováni a pečlivě sledováni pro případ výskytu jakýchkoli příznaků.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- v případě vysoké rychlosti podání infuze
- u pacientů, kterým byl normální lidský imunoglobulin aplikován poprvé, nebo ve vzácných případech, kdy byl změněn přípravek normálního lidského imunoglobulinu, nebo uplynul-li dlouhý časový interval od poslední aplikace infuze.

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 TH/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 sledováni během první aplikace infuze a hodinu po aplikaci první infuze, aby se zachytily případné nežádoucí účinky. Všichni ostatní pacienti musí být sledováni nejméně po dobu 20 min. po podání přípravku.

V případě nežádoucí reakce je třeba buď snížit rychlost podání infuze nebo infuzi zastavit. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku je nutné zahájit protišokovou terapii.

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem podání infuze IVIg
- sledování objemu vyloučené moče
- sledování hladin kreatininu
- zamezení současného použití klíčkových diuretik

### Přecitlivělost

Pravé hypersenzitivní reakce se vyskytují vzácně. Mohou se vyskytnout u pacientů s anti-IgA protilátkami.

Léčba IVIg není indikována pro pacienty se selektivní IgA deficiencí, kde je IgA deficiencie jedinou abnormalitou.

V mimořádných případech může normální lidský imunoglobulin způsobit pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem dobře snášeli.

### 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.

V případě poškození funkce ledvin je třeba zvážit přerušení podání IVIg. I když tyto 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.

U pacientů s rizikem akutního renálního selhání, by měly být IVIg přípravky podávány v minimální dávce při nejnižší rychlosti infuze.

### Syndrom aseptické meningitídy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen syndrom aseptické meningitídy. Přerušení léčby IVIg způsobilo během několika dnů remisi AMS bez následků. Syndrom obvykle začíná během několika hodin až 2

dny po IVIg léčbě. Testy cerebrospinální tekutiny často prokazují pleocytózu až několik tisíc buněk/mm<sup>3</sup>, 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).

### Hemolytická anémie

Přípravky IVIg mohou obsahovat krevní skupinové protilátky, které mohou působit jako hemolyzíny a způsobit obalení červených krvinek 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 červených krvinek (ERY). Měly by být sledované IVIg markery vzhledem k možným klinickým příznakům hemolýzy. (Viz bod 4.8).

### Interference se serologickými zkouškami

Po aplikaci 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 inaktivace virů s lipidovým obalem jako jsou HIV, HBV a HCV a virů bez lipidového obalu HAV 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.

### 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 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.

#### 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 a kojících žen podáván jen s velkou opatrností. U IVIg přípravků byl prokázán přestup přes placentu, zvyšující se po třetím trimestru. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod či novorozence.

#### Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny vstupujícími do organismu přes sliznice.

#### 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

V ojedinělých případech se mohou vyskytnout nežádoucí reakce, jako jsou zimnice, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, bolest kloubů, pokles krevního tlaku a mírná bolest dolní části zad.

Vzácně mohou normální lidské imunoglobuliny způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, dokonce i když se u pacienta při předchozích aplikacích nevyskytly žádné známky přecitlivělosti.

Při podání normálního lidského imunoglobulinu byly pozorovány případy reverzibilní aseptické meningitidy a vzácně případy přechodných kožních reakcí. Reverzibilní hemolytické reakce byly pozorovány zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB. Vzácně se po podání vysoké dávky IVIg může vyvinout hemolytická anémie vyžadující transfúzi (viz také bod 4.4).

Bylo pozorováno zvýšení kreatininu v plazmě a/nebo akutní renální selhání.

Velmi vzácně: tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, mrtvice, plicní embolie, hluboká žilní trombóza.

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.

Četnost nežádoucích účinků (ADRs) v klinických studiích s přípravkem Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Chřipka, infekce močových cest	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Bicytopenie, leukopenie	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté
	Závrať, kořenový syndrom, vazovagální synkopa, třes	méně časté
Poruchy oka	Konjunktivitida, makulopatie, fotofobie	méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest uší, vertigo	méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	časté
Cévní poruchy	Hypotenze	časté
	Diastolická hypertenze, zrudnutí, hematomy, hypertenze, systolická hypertenze, trombóza	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kapání z nosu, bolesti dutin, sípot	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	časté
	Rozepětí břicha, bolest břicha, bolest horní části břicha, průjem, flatulence, zvracení	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné, tečkovité krvácení na sliznicích, erytém, svědění, vyrážka	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad, myalgie	časté
	Bolest kloubů, svalová křeč, svalová napětí, bolest šíje, bolest končetin	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, horečka, ztuhlost	časté
	Nevůle v oblasti hrudníku, bolest v oblasti hrudníku, zimnice, únava, pocit chladu, neklid, chřipka, reakce na infuzi, zčervenání v místě vpichu, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, malátnost, periferní otoky	méně časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná teplota	časté

MedDRA systém tříd orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Snížený diastolický krevní tlak, zvýšený krevní tlak, zvýšený systolický krevní tlak, snížený hemoglobin, zvýšená srdeční frekvence	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 ( $\leq 17$  let) zahrnutých v PID studii a výsledky u 12 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 starší pacienti a pacienti s poškozenou funkcí ledvin.

#### 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**

Normální lidský imunoglobulin je po intravenózní aplikaci ihned a zcela biologicky dostupný v oběhu příjemce. Relativně rychle je distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou; po přibližně 3-5 dnech je dosažena rovnováha mezi intra- a extravaskulárním oddílem.

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.

## **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**

D - sorbitol  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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 lahvičce (sklo typu II) s uzávěrem (chlorbutylová pryž).

Velikost balení: 1 lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Před aplikací je třeba přípravek zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

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

Veškerý nepoužitý léčivý 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>