

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.

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 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, zvážena 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 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.

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

Vyhňte 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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Alopecie	Méně časté	Méně časté
	Artralgie	Méně časté	Méně časté
	Myalgie	Časté	Časté
	Bolest zad	Časté	Časté
	Bolest šíje	Časté	Méně časté
	Bolest v končetině	Časté	Méně časté
	Muskuloskeletální diskomfort	Méně časté	Méně časté
	Diskomfort končetiny	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Svalová křeč	Časté	Méně časté
	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 myši. 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 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 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>.