

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gamunex
100 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:
normálny ľudský imunoglobulín.....100 mg
(čistota najmenej 98 % IgG)

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje: 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu
Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu
Každá 100 ml injekčná liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu
Každá 200 ml injekčná liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu
Každá 400 ml injekčná liekovka obsahuje: 40 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Rozdelenie jednotlivých podskupín IgG (približné hodnoty):

IgG₁..... 62,8 %
IgG₂..... 29,7 %
IgG₃..... 4,8 %
IgG₄..... 2,7 %

Minimálna hladina IgG protilátok proti osýpkam je 9 IU/ml.

Maximálny obsah IgA je 66 mikrogramov/ml.

Vyrobené z ľudskej plazmy od darcov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok
Roztok je číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku 0 – 18 rokov) pri nasledovnom:

- Syndrómy primárnej imunodeficiencie (PID) s poruchou tvorby protilátok
- Sekundárne imunodeficiencie (SID) u pacientov, u ktorých sa vyskytujú závažné alebo opakujúce sa infekcie, u ktorých je neúčinná antimikrobiálna liečba, buď s **preukázaným zlyhaním špecifických protilátok** (*proven specific antibody failure, PSAF*)* alebo so sérovou hladinou IgG < 4 g/l

*PSAF= neschopnosť dosiahnuť aspoň dvojnásobné zvýšenie titra IgG protilátok proti vakcínam s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigénom.

Preexpozíčná/postexpozíčná profylaxia osýpok u vnímavých dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku 0 – 18 rokov), u ktorých je aktívna imunizácia kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Do úvahy by sa mali vziať aj oficiálne odporúčania týkajúce sa intravenózneho použitia ľudského imunoglobulínu pri preexpozíčnej/postexpozíčnej profylaxii osýpok a aktívnej imunizácii.

Imunomodulácia u dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku 0 – 18 rokov) pri nasledovnom:

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov
- Guillainov-Barrého syndróm
- Kawasakiho choroba (v kombinácii s acetylsalicylovou kyselinou, pozri časť 4.2)
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)
- Multifokálna motorická neuropatia (MMN)

Imunomodulácia u dospelých vo veku \geq 18 rokov pri nasledovnom:

- Závažná akútna exacerbácia myasténie gravis

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IVIg sa má začať a monitorovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porúch imunitného systému.

Dávkovanie

Dávka a režim dávkovania závisia od indikácie.

Dávkovanie sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávka založená na telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s nízkou alebo nadmernou telesnou hmotnosťou.

Nasledujúce režimy dávkovania môžu slúžiť ako návod.

Substitučná liečba syndrémov primárnej imunodeficiencie

Režim dávkovania je potrebné upraviť tak, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG (meraná pred ďalšou infúziou) najmenej 6 g/l alebo v rámci normálneho referenčného rozmedzia pre populáciu v danom veku. Dosiahnutie rovnovážneho stavu (rovnovážny stav hladín IgG) trvá 3 – 6 mesiacov po začatí liečby. Odporúčaná úvodná dávka je 0,4 – 0,8 g/kg podaná jedenkrát, po nej nasleduje dávka najmenej 0,2 g/kg každé 3 – 4 týždne.

Na dosiahnutie minimálnej hladiny IgG 6 g/l je potrebná dávka rádovo 0,2 – 0,8 g/kg/mesiac. Interval medzi jednotlivými dávkami po dosiahnutí rovnovážneho stavu je 3 – 4 týždne. Minimálne hladiny IgG sa majú merať a hodnotiť v spojení s výskytom infekcie. Na zníženie miery bakteriálnych infekcií môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie a zamerať sa na vyššie minimálne hladiny.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficienciách (ako sú definované v časti 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2 – 0,4 g/kg každé 3 – 4 týždne.

Minimálne hladiny IgG sa majú merať a hodnotiť v súvislosti s incidenciou infekcie. Dávka sa má upraviť podľa potreby, aby bola dosiahnutá optimálna ochrana proti infekciám. Zvýšenie môže byť nevyhnutné u pacientov s pretrvávajúcou infekciou; zníženie dávky je možné zvážiť u pacientov bez infekcie.

Preexpozičná/postexpozičná profylaxia osýpok

Postexpozičná profylaxia

Ak bol vnímavý pacient vystavený osýpkam, dávka 0,4 g/kg podaná čo najskôr, do 6 dní od expozície, by mala zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov. Po 2 týždňoch sa má skontrolovať a zdokumentovať sérová hladina. Na udržanie sérovej hladiny > 240 mIU/ml môže byť potrebná ďalšia dávka 0,4 g/kg, ktorá sa prípadne zopakuje raz po 2 týždňoch.

Ak bol pacient s PID/SID vystavený osýpkam a dostáva pravidelne infúzie IVIg, je potrebné zvážiť podanie ďalšej dávky IVIg čo najskôr, najneskôr však do 6 dní po expozícii. Dávka 0,4 g/kg by mala zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov.

Preexpozičná profylaxia

Ak je pacient s PID/SID vystavený riziku budúcej expozície osýpkam a dostáva udržiavaciu dávku IVIg nižšiu ako 0,53 g/kg každé 3 – 4 týždne, mala by sa táto dávka jednorazovo zvýšiť na 0,53 g/kg. To by malo zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 22 dní po infúzii.

Imunomodulácia pri nasledovnom:

Primárna imunitná trombocytopénia

Existujú dva alternatívne režimy liečby:

- 0,8 – 1 g/kg 1. deň, túto dávku je možné opakovať raz za 3 dni
- 0,4 g/kg denne po dobu 2 – 5 dní. V prípade relapsu je možné liečbu opakovať.

Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg/deň počas 5 dní (dávkovanie je možné opakovať v prípade relapsu).

Kawasakiho choroba

Je potrebné podať 2,0 g/kg ako jednu dávku. Pacienti majú byť súbežne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)

Úvodná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 – 5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacie dávky:

1 g/kg rozdelená do 1 – 2 po sebe nasledujúcich dní každé 3 týždne.

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch, liečba sa má prerušiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe reakcie pacienta na liečbu a odpovede na udržiavaciu liečbu. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Multifokálna motorická neuropatia (MMN)

Úvodná dávka: 2 g/kg rozdelená do 2 – 5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacia dávka: 1 g/kg každé 2 – 4 týždne alebo 2 g/kg každých 4 – 8 týždňov.

Liečebný účinok sa má zhodnotiť po každom cykle; ak nie je zjavný žiadny liečebný účinok po 6 mesiacoch, liečba sa má prerušiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobú liečbu má zvážiť lekár na základe reakcie pacienta na liečbu a odpovede na udržiavaciu liečbu. Podľa individuálneho priebehu ochorenia môže byť potrebné upraviť dávkovanie a intervaly.

Závažná akútna exacerbácia myasténie gravis

Dávka 2 g/kg rozdelená do 2 po sebe nasledujúcich dní (dávka 1 g/kg denne).

Klinické štúdie s Gamunexom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, aby bolo možné určiť presný účinok liečby.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
Substitučná liečba		
Syndrómy primárnej imunodeficiencie	Úvodná dávka: 0,4 – 0,8 g/kg Udržiavacia dávka 0,2 – 0,8 g/kg	každé 3 – 4 týždne
Sekundárne imunodeficiencie (podľa definície v časti 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 – 4 týždne
Preexpozíčná/postexpozíčná profylaxia osýpok		
Postexpozíčná profylaxia u vnímavých pacientov	0,4 g/kg	čo najskôr do 6 dní, prípadne opakovať jedenkrát po 2 týždňoch, aby sa udržala hladina sérových protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Postexpozíčná profylaxia u pacientov s PID/SID	0,4 g/kg	okrem udržiavacej liečby sa podáva ako ďalšia dávka do 6 dní po expozícii
Preexpozíčná profylaxia u pacientov s PID/SID	0,53 g/kg	ak pacient dostáva udržiavaciu dávku nižšiu ako 0,53 g/kg každé 3 – 4 týždne, táto dávka by sa mala raz zvýšiť na 0,53 g/kg
Imunomodulácia:		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 – 1 g/kg alebo 0,4 g/kg denne	1. deň, prípadne opakovať jedenkrát v priebehu 3 dní počas 2 – 5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg denne	počas 5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	ako jedna dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Úvodná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2 – 5 dní každé 3 týždne v rozdelených dávkach počas 1 – 2 dní

Indikácia	Dávka	Interval infúzií
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Úvodná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2 – 5 po sebe nasledujúcich dní každé 2 – 4 týždne alebo každých 4 – 8 týždňov v rozdelených dávkach počas 2 – 5 dní
Závažná akútna exacerbácia myasténie gravis	2 g/kg	podat' počas 2 po sebe nasledujúcich dní (dávka 1 g/kg denne)

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospelých (vo veku 0 – 18 rokov) sa nelíši od dávkovania u dospelých pacientov, keďže je pre každú indikáciu určené podľa telesnej hmotnosti a musí byť upravené podľa klinickej odpovede za vyššie uvedených podmienok.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dostupné dôkazy, ktoré by vyžadovali potrebu úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

Pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 4.4.

Staršie osoby

Pokiaľ to nie je klinicky odôvodnené, nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Normálny ľudský imunoglobulín sa má podávať intravenóznou infúziou so začiatočnou rýchlosťou 0,6 – 1,2 ml/kg/hod v priebehu 30 minút. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducej reakcie je nutné buď znížiť rýchlosť podávania alebo sa infúzia musí zastaviť. Ak pacient infúziu dobre znáša, je možné postupne zvýšiť rýchlosť podávania na maximálnu hodnotu 4,8 – 8,4 ml/kg/hod.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (ľudské imunoglobulíny) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 4.4 a 6.1.

Pacienti so selektívnym deficitom IgA, u ktorých sa vytvorili protilátky proti IgA, pretože podanie liekov s obsahom IgA môže vyvolať anafylaxiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je infúzia podávaná vysokou rýchlosťou (8,4 ml/kg/hod) musia byť všetci pacienti pozorne sledovaní. U detí alebo pacientov s rizikom renálneho zlyhania by maximálna rýchlosť podávania infúzie nemala presiahnuť 4,8 ml/kg/hod.

Gamunex sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi (napr. s fyziologickým roztokom) a inými liekmi. Ak je pred podaním infúzie potrebné zriedenie, môže sa pre tento účel použiť roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml. Avšak pacientov s latentným diabetom (kde sa môže objaviť prechodná

glykozúria), pacientov s diabetom alebo pacientov, ktorí majú diétu s nízkym obsahom cukru, je potrebné v prípade podania roztoku glukózy 50 mg/ml starostlivo sledovať. Tiež pozri nižšie upozornenie týkajúce sa akútneho renálneho zlyhania.

Gamunex sa nesmie podávať súčasne s heparínom v jednej infúznej súprave.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opatrenia pri používaní

Aby sa predišlo možným komplikáciám, ubezpečte sa, že:

- pacienti nie sú vnímaví na normálny ľudský imunoglobulín pomocou pomalého úvodného podania lieku (0,6 – 1,2 ml/kg/hod). U pacientov, u ktorých je vyššia pravdepodobnosť, že budú vnímaví (napr. prechod z iného IVIg lieku alebo predchádzajúca alergická reakcia), je možné zvážiť úvodnú rýchlosť infúzie (0,1 ml/kg/hod)
- pacienti sú starostlivo sledovaní s ohľadom na výskyt akýchkoľvek príznakov počas celej doby podávania infúzie. Predovšetkým pacienti, ktorým sa normálny ľudský imunoglobulín aplikuje prvýkrát, pacienti, ktorí prešli z alternatívneho IVIg lieku alebo pacienti, u ktorých uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej infúzie, musia byť sledovaní počas prvej aplikácie infúzie a ešte hodinu po aplikácii prvej infúzie zostať pod zdravotným dozorom, aby sa mohli zachytiť potenciálne prejavy nežiaducich reakcií a mohlo sa zabezpečiť poskytnutie prvej pomoci v prípade výskytu problémov. Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní najmenej po dobu 20 minút po podaní.

U všetkých pacientov sa pri podávaní IVIg vyžaduje:

- adekvátne hydratácia pred začatím podávania infúzie IVIg
- sledovanie objemu vylúčeného moču
- sledovanie hladín sérového kreatinínu
- zamedzenie súbežného použitia kľúčkových diuretík (pozri časť 4.5).

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

Reakcia súvisiaca s infúziou

Niektoré nežiaduce reakcie (napr. bolesť hlavy, sčervenanie, zimnica, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť v dolnej časti chrbta, nauzea a hypotenzia) môžu súvisieť s rýchlosťou podávania infúzie. Je potrebné presne dodržiavať odporúčanú rýchlosť podávania infúzie, ktorá je uvedená v časti 4.2. Počas doby podávania infúzie musia byť pacienti dôkladne monitorovaní a starostlivo sledovaní pre prípad výskytu akýchkoľvek príznakov.

Nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie:

- u pacientov, ktorým sa normálny ľudský imunoglobulín aplikuje prvýkrát, alebo v zriedkavých prípadoch pri zmene lieku s obsahom normálneho ľudského imunoglobulínu, alebo ak uplynul dlhý časový interval od predchádzajúcej aplikácie infúzie,
- u pacientov s aktívnou infekciou alebo chronickým zápalom.

Precitlivosť

Hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé.

Anafylaxia sa môže vyvinúť u pacientov

- s nedetekovateľnou hladinou IgA, u ktorých sú prítomné protilátky proti IgA
- ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom

V prípade výskytu šoku je nutné poskytnúť štandardnú protišokovú terapiu.

Tromboembolizmus

Je klinicky dokázaná spojitosť medzi podaním IVIg a tromboembolickými príhodami ako infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hlboká žilová trombóza. Predpokladá sa, že to súvisí s relatívnym zvýšením viskozity krvi počas infúzie vysokých dávok imunoglobulínu u rizikových pacientov. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní a aplikácii IVIg obéznyim pacientom a pacientom s už existujúcimi rizikovými faktormi trombotických príhod (ako sú pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a anamnéza cievneho ochorenia alebo trombotických príhod, pacienti so získanými alebo zdedenými trombofilnými poruchami, pacienti s dlhými obdobiami imobilizácie, pacienti s ťažkou hypovolémiou, pacienti s ochoreniami, ktoré zvyšujú viskozitu krvi).

U pacientov s rizikom tromboembolických nežiaducich reakcií sa majú IVIg lieky podávať najnižšou možnou rýchlosťou infúzie a v najnižšej prípustnej dávke.

Akútne renálne zlyhanie

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

Pred infúziou IVIg a opakovane vo vhodných intervaloch sa majú stanoviť renálne parametre, predovšetkým u pacientov, u ktorých sa vyhodnotilo potenciálne zvýšené riziko vzniku akútneho renálneho zlyhania. U pacientov s rizikom akútneho renálneho zlyhania sa majú IVIg lieky podávať najnižšou možnou rýchlosťou infúzie a v minimálnej možnej dávke. V prípade poruchy funkcie obličiek je potrebné zvážiť prerušenie podávania IVIg.

I keď prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spojené s užívaním mnohých registrovaných IVIg liekov obsahujúcich rôzne pomocne látky ako sú sacharóza, glukóza a maltóza, prípravky obsahujúce sacharózu ako stabilizátor majú v celkovom počte nepomerne vysoké zastúpenie. U rizikových pacientov by sa malo uvažovať o použití IVIg liekov, ktoré neobsahujú tieto pomocné látky. Gamunex neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndróm aseptickéj meningitídy (AMS)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený AMS. Syndróm obyčajne začína v priebehu niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe IVIg. Vyšetrenia cerebrospinálnej tekutiny (CSF) sú často pozitívne s pleocytózou až niekoľko tisíc buniek/mm³, predovšetkým granulocytárneho typu a zvýšenou hladinou proteínov až niekoľko sto mg/dl. AMS sa môže vyskytovať častejšie pri liečbe vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

Za účelom vylúčenia iných príčin meningitídy majú pacienti s takými prejavmi a príznakmi podstúpiť neurologické vyšetrenie, vrátane CSF vyšetrení.

Prerušenie liečby IVIg viedlo v priebehu niekoľkých dní k remisii AMS bez následkov.

Hemolytická anémia

IVIg lieky môžu obsahovať protilátky krvnej skupiny, ktoré môžu pôsobiť ako hemolyzíny a indukovať *in vivo* povlak imunoglobulínu na červených krvinkách (RBC), čo vedie k pozitívnej priamej antiglobulínovej reakcii (Coombsov test) a zriedkavo k hemolýze. Ako následok liečby IVIg sa môže vyvinúť hemolytická anémia v dôsledku zvýšenej sekvestrácie RBC. U príjemcov IVIg sa majú sledovať klinické prejavy a symptómy hemolýzy. (Pozri časť 4.8).

Následujúce rizikové faktory sú spojené s rozvojom hemolýzy: vysoké dávky, či už podané jednorazovo alebo rozdelené v priebehu niekoľkých dní; iná krvná skupina ako skupina 0; prítomný zápalový stav. Odporúča sa zvýšená opatrnosť u pacientov s inou krvnou skupinou ako 0, ktorí

dostávajú vysoké dávky z dôvodu inej indikácie ako je primárna imunodeficiencia (non PID). Hemolýza bola zriedkavo hlásená u pacientov, ktorým bol liek podaný ako substitučná liečba primárnej imunodeficiencie.

V súvislosti s hemolýzou sa vyskytli ojedinelé prípady poruchy funkcie obličiek/renálneho zlyhania s fatálnymi následkami.

Neutropénia/leukopénia

Po liečbe IVIg boli hlásené prípady prechodného poklesu počtu neutrofilov a/alebo epizódy neutropénie, niekedy závažné. Tieto udalosti sa zvyčajne objavujú v priebehu niekoľkých hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne sa upravujú v priebehu 7 až 14 dní.

Akútne poškodenie pľúc v súvislosti s transfúziou (TRALI)

U pacientov liečených IVIg boli hlásené prípady akútneho nekardiogénneho pľúcneho edému (akútneho poškodenia pľúc v súvislosti s transfúziou (TRALI)). TRALI sa vyznačuje závažnou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Príznaky TRALI sa typicky rozvinú počas transfúzie alebo počas 6 hodín po transfúzii, často v priebehu 1-2 hodín. Preto je potrebné pacientov liečených IVIg sledovať a v prípade výskytu pulmonálnych nežiaducich reakcií sa musí infúzia IVIg ihneď zastaviť. TRALI je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje okamžitú liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Ovplyvnenie sérologických testov

Po podaní imunoglobulínu môže v krvi pacienta dôjsť k prechodnému vzostupu pasívne prenášaných protilátok, a tým ku vzniku falošne pozitívnych výsledkov v sérologických testoch. Pasívny prenos protilátok k antigénom erytrocytov, ako napr. A, B, D, môže ovplyvniť niektoré sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, napríklad priamy antiglobulínový test (DAT, priamy Coombsov test).

Prenosné agens

Štandardné opatrenia, ktoré slúžia na prevenciu infekcií v súvislosti s používaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a plazmatických poolov na špecifické markery infekcií a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu, pri podávaní liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. To platí i pre neznáme alebo novo vznikajúce vírusy a iné patogény.

Tieto opatrenia sa považujú za účinné pri vírusoch s obalom ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV). Prijaté opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť pri vírusoch bez obalu ako sú HAV a parvovírus B19.

Klinické skúsenosti opakovane potvrdzujú absenciu prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi. Tiež sa predpokladá, že obsah protilátok vo veľkej miere prispieva k ochrane pred vírusmi.

Pri každom podaní Gamunexu pacientovi sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku za účelom uchovania spojenia medzi pacientom a číslom šarže lieku.

Pediatrická populácia

Napriek tomu, že k dispozícii sú iba obmedzené údaje, predpokladá sa, že pre pediatrickú populáciu platia rovnaké upozornenia, opatrenia a rizikové faktory. V postregistračných hláseniach sa pozorovalo, že indikácie pre vysokú dávku IVIg u detí, obzvlášť Kawasakiho choroba, sú spojené so zvýšeným počtom hlásení hemolytických reakcií v porovnaní s ostatnými indikáciami IVIg u detí.

V prípade podozrenia na hemolýzu lekári musia dôkladne zvážiť monitorovanie hladín hemoglobínu 24-48 hodín po ukončení podania IVIg. Ak je potrebné liečbu opakovať a je podozrenie na hemolýzu, dôrazne sa odporúča monitorovať hladiny hemoglobínu jeden týždeň po následnom podaní IVIg. Rodinní príslušníci majú byť poučení, aby sa obrátili na lekára, ak sa u ich dieťaťa rozvinú symptómy hemolýzy ako sú bledosť, letargia, tmavý moč, dyspnoe alebo palpitácie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke (až do maximálnej dávky 2 g/kg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé oslabené vírusové vakcíny

Podanie imunoglobulínu môže po dobu najmenej 6 týždňov až 3 mesiacov znižovať účinnosť živých oslabených vírusových vakcín, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu alebo ovčím kiahňam. Medzi podaním tohto lieku a očkovaním živou oslabenou vírusovou vakcínou musí uplynúť interval 3 mesiacov. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto zníženie účinnosti trvať až 1 rok. Z tohto dôvodu sa má u pacientov očkovaných vakcínou proti osýpkam skontrolovať hladina protilátok.

Kľúčkové diuretiká

Je potrebné vyvarovať sa súbežného podania kľúčkových diuretík.

Pediatrická populácia

Aj keď sa neuskutočnili špecifické interakčné štúdie v pediatrickej populácii, neočakávajú sa žiadne rozdiely medzi dospelými a deťmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia tohto lieku v tehotenstve nebola stanovená v kontrolovaných klinických skúšaní, preto sa má gravidným ženám podávať len s veľkou opatrnosťou. Pri IVIg liekoch bol potvrdený prestup cez placentu, vo zvýšenej miere v priebehu tretieho trimestra. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nepredpokladajú škodlivé účinky na priebeh gravidity alebo na plod a novorodenca.

Dojčenie

Bezpečnosť použitia tohto lieku u dojčiacich matiek nebola stanovená v kontrolovaných klinických skúšaní, preto sa má dojčiacim matkám podávať len s veľkou opatrnosťou. Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Neočakávajú sa žiadne negatívne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat.

Fertilita

Na základe klinických skúseností s imunoglobulínmi sa nepredpokladajú škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gamunex nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí zaznamenajú nežiaduce reakcie počas liečby, majú pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov počkať, pokiaľ neodznejú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie spôsobené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (podľa klesajúcej frekvencie) zahŕňajú (pozri tiež časť 4.4):

- zimnicu, bolesť hlavy, závraty, horúčku, vracanie, alergické reakcie, nauzeu, artralgiu, nízky krvný tlak a miernu bolesť v dolnej časti chrbta
- reverzibilné hemolytické reakcie; predovšetkým u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu vyžadujúcu transfúziu
- (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, dokonca i keď sa u pacienta pri predchádzajúcich aplikáciách nevyskytli žiadne známky precitlivenosti
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožného lupus erythematosus – frekvencia neznáma)
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie ako infarkt myokardu, mŕtvica, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza.
- prípady reverzibilnej aseptickkej meningitídy
- prípady zvýšenia hladiny kreatinínu v sére a/alebo akútneho renálneho zlyhania.
- prípady akútneho poškodenia pľúc v súvislosti s transfúziou (TRALI)

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka je v súlade s klasifikáciou orgánových systémov MedDRA (SOC – system organ classification a preferovaná úroveň terminológie). Frekvencie sa posudzovali na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

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

Zdroj databázy údajov o bezpečnosti: klinické skúšania u celkovo 703 pacientov exponovaných Gamunexu (s celkovým počtom infúzií 4 378)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia na pacienta	Frekvencia na infúziu
Infekcie a nákazy	faryngitída	menej časté	menej časté
	sinusitída, uretritída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest	menej časté	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	hemolytická anémia, lymfocytóza	menej časté	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	menej časté	zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté	časté
	závraty	menej časté	menej časté
	afónia	menej časté	zriedkavé
Poruchy oka	fotofóbia	menej časté	zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia na pacienta	Frekvencia na infúziu
Poruchy ciev	hypertenzia	časté	menej časté
	hypertenzná kríza, hypotenzia, sčervenanie, hyperémia	menej časté	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	sipot, kašeľ, nazálna kongescia	menej časté	menej časté
	dyspnoe	menej časté	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie	časté	menej časté
	abdominálna bolesť, hnačka, dyspepsia	menej časté	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, pruritus, urtikária	časté	menej časté
	exfoliácia kože, dermatitída, kontaktná dermatitída, palmárny erytém	menej časté	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, bolesť chrbta	časté	menej časté
	myalgia	menej časté	menej časté
	muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna stuhnutosť, bolesť šije	menej časté	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	hemoglobínúria	menej časté	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	časté	časté
	ochorenie podobné chrípke, zimnica, únava	časté	menej časté
	asténia	menej časté	menej časté
	bolesť na hrudníku, reakcia v mieste vpichu, nevoľnosť	menej časté	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený tlak krvi, znížený počet bielych krviniek, znížená hladina hemoglobínu, prítomnosť voľného hemoglobínu, zvýšená rýchlosť sedimentácie červených krviniek	menej časté	zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	kontúzia	menej časté	zriedkavé

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k preťaženiu obehu tekutinami a hyperviskozite, obzvlášť u rizikových pacientov, vrátane detí, pacientov v staršom veku a pacientov s poruchou funkcie srdca a obličiek (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: normálne ľudské imunoglobulíny na intravenózne použitie, ATC kód: J06BA02.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje hlavne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti infekčným činiteľom.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje protilátky IgG prítomné v bežnej populácii. Je zvyčajne vyrobený z poolovanej plazmy od minimálne 1 000 darcov. Distribúcia podtypov imunoglobulínu G zodpovedá ich distribúcií v prirodzenej ľudskej plazme. Prímeranými dávkami tohto lieku je možné upraviť abnormálne nízke hladiny imunoglobulínu G do normálneho rozmedzia. Mechanizmus účinku v iných indikáciách ako je substitučná liečba, nie je celkom objasnený.

Gamunex je upravený na slabo kyslé pH. Keďže Gamunex má nízku pufovaciu kapacitu, počas infúzie sa v krvi rýchlo neutralizuje. Aj po podaní vysokých dávok Gamunexu sa nezaznamenala žiadna zmena pH krvi. Osmolalita roztoku je 258 mOsmol/kg a tak sa približuje k normálnemu rozmedziu (285 –295 mOsmol/kg).

Klinické skúšania s Gamunexom u pacientov s chronickou zápalovou demyelinizačnou polyradikuloneuropatiou (CIPD):

Skúšanie IVIg-C CIPD efficacy trial (ICE štúdia), dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia skúmala účinnosť a bezpečnosť Gamunexu v liečbe CIPD. Celkovo 117 pacientov s CIPD bolo randomizovaných tak, že dostávali buď Gamunex alebo placebo každé tri týždne. Úvodná dávka bola 2 g/kg telesnej hmotnosti, udržiavacia dávka 1 g/kg telesnej hmotnosti.

V skupine pacientov užívajúcich Gamunex bola terapeutická odpoveď (určená zlepšením skóre invalidity „Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment“ (INCAT) a pretrvaním zlepšenia ≥ 1 počas 24-týždňového obdobia, kedy sa sledovala účinnosť) u signifikantne vyššieho percenta pacientov (54 %) v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí užívali placebo (21 %, $p=0,0002$). Svalová sila hodnotená pomocou skóre MRC, sila stisku, ako aj citlivosť podľa skóre ISS sa signifikantne viac zlepšili v skupine pacientov užívajúcich Gamunex v porovnaní so skupinou s placebom.

Vzhľadom na obmedzený počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov zaradených do štúdie nebolo možné u týchto pacientov určiť presné účinky liečby hodnotené pomocou INCAT skóre. Štatisticky významné zlepšenie však u týchto pacientov nastalo v sile stisku, pokiaľ boli liečení Gamunexom.

Z pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, menej ako polovica vykázala zlepšenie už po úvodnej dávke (do 3. týždňa), ale väčšina po druhej dávke (do 6. týždňa). Pacienti, ktorí na liečbu nereagovali, prešli na alternatívnu liečbu na dobu maximálne 24 týždňov.

Všetci pacienti, ktorí odpovedali na liečbu Gamunexom, boli znovu randomizovaní do predĺženej fázy štúdie na obdobie ďalších 6 mesiacov udržiavacej liečby buď s Gamunexom alebo s placebom. U pacientov, ktorí pôvodne odpovedali na Gamunex, sa miera relapsov významne zvýšila v skupine pacientov ďalej randomizovaných do skupiny s placebom (42 %) než v skupine pacientov ďalej randomizovaných do skupiny s Gamunexom (13 %, $p=0,012$).

Štúdia ICE preukázala krátkodobú i dlhodobú účinnosť Gamunexu v liečbe CIPD. Výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

Primárny cieľový ukazovateľ a ostatné výsledky štúdie ICE

	Gamunex	Placebo	p
Percentuálne zastúpenie odpovedajúcich pacientov počas obdobia sledovania účinnosti (primárny cieľový ukazovateľ)	54 %	21 %	0,0002
Pravdepodobnosť relapsu v predĺženej fáze sledovania	13 %	45 %	0,013
Síla stisku (kPA) ¹ (zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou)			
Dominantná ruka	13,2	1,5	0,0008
Nedominantná ruka	13,3	4,3	0,005
Svalová síla (MRC ³ sumárne skóre) ¹ (zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou)	3,3	0,2	0,001
Citlivosť (ISS ⁴ skóre) ² (zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou)	-1,2	0,2	0,021

¹ Zlepšenie indikuje pozitívne číslo

² Zlepšenie indikuje negatívne číslo

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT Sensory Sum Score

Klinické skúšania s Gamunexom u pacientov s exacerbáciou myasténie gravis:

Štúdia od Zinmana et al. (2007) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia u 51 pacientov, ktorá hodnotila Gamunex podávaný v dávke 2g/kg počas 2 dní pri exacerbáciách myasténie gravis (MG). Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bola zmena od základnej hodnoty QMG skóre hodnotená 14. deň. V deň 14 bola priemerná zmena QMG skóre -2,54 (p=0,047). Klinicky významný účinok na exacerbáciu MG sa pozoroval iba v skúmanej podskupine pacientov so stredne ťažkou až ťažkou MG na začiatku štúdie (QMG skóre > 10,5) s priemernou hodnotou zmeny -3,39 (p=0,010).

Ďalšia podpora pochádza z multicentrickej, prospektívnej, otvorenej, nekontrolovanej klinickej štúdie, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť Gamunexu pri liečbe exacerbácií myasténie gravis. Do klinickej štúdie bolo zaradených 49 pacientov, ktorí dostali jednu celkovú dávku 2g/kg Gamunexu počas 2 po sebe nasledujúcich dní (dávka 1g/kg denne). Do štúdie nebol zahrnutý žiaden pacient s anti-MuSK protilátkami.

Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bola zmena kvantitatívneho skóre myasténie gravis (*Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) hodnoteného od základnej hodnoty (0. deň) až po 14. deň. Priemerné zmeny v QMG skóre boli -6,4 pre hodnotenú populáciu a -6,7 pre populáciu na hodnotenie bezpečnosti. Analýza výsledkov u sekundárnych a exploratórnych cieľových parametrov (hodnotených podľa QMG, MG-ADL skóre a kompozitného skóre MG) podporila zistenia primárneho parametra.

5.2 Farmakokinetické vlastnostiAbsorpcia

Po intravenóznom podaní je normálny ľudský imunoglobulín v obehu príjemcu ihneď a v plnom rozsahu biologicky dostupný.

Distribúcia

Relatívne rýchlo sa distribuuje medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou; rovnováha medzi intra- a extravaskulárnym priestorom sa dosiahne približne po 3 – 5 dňoch.

Eliminácia

Biologický polčas normálneho ľudského imunoglobulínu stanovený u pacientov s primárnym syndrómom deficiencie protilátok je približne 35 dní, a preto prevyšuje dobu 21 dní opísanú v literatúre u zdravých jedincov. Tento polčas sa môže medzi jednotlivými pacientmi líšiť, a to najmä u pacientov s primárnou imunodeficienciou.

IgG a komplexy IgG sa odbúravajú v bunkách mononukleárneho fagocytového systému.

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie sa neočakávajú žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach.

Preexpozičná/postexpozičná profylaxia osýpok

U vnímavých pacientov neboli vykonané žiadne klinické štúdie týkajúce sa preexpozičnej/postexpozičnej profylaxie osýpok.

Gamunex spĺňa minimálnu hraničnú hodnotu špecifikácie účinnosti protilátok proti osýpkam 0,36 x Center for Biologicals Evaluation and Research (CBER). Dávkovanie je založené na farmakokinetických výpočtoch, ktoré zohľadňujú telesnú hmotnosť, objem krvi a polčas imunoglobulínov. Tieto výpočty predpovedajú:

- Titer séra po 13,5 dňoch = 270 mIU/ml (dávka 0,4 g/kg). To predstavuje viac ako dvojnásobok bezpečnostného rozpätia v porovnaní s ochranným titrom WHO 120 mIU/ml
- Titer séra po 22 dňoch ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka 0,4 g/kg)
- Titer séra po 22 dňoch ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka 0,53 g/kg - preexpozičná profylaxia)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou súčasťou ľudského tela. Keďže podanie imunoglobulínov v štúdiách u zvierat môže viesť k tvorbe protilátok, predklinické údaje o bezpečnosti sú obmedzené.

V uskutočnených akútnych a subakútnych štúdiách u zvierat, sa pri Gamunexe nepreukázalo žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín, voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale.

Tento liek sa môže jednorazovo uchovávať pri teplote miestnosti (neprevyšujúcej 25 °C) vo vonkajšom obale až po dobu 6 mesiacov. V takom prípade sa čas použiteľnosti lieku skončí na konci tohto 6 mesačného obdobia. Nový dátum expirácie sa musí vyznačiť na vonkajšom obale. Nový dátum expirácie nesmie byť neskorší ako dátum expirácie vytlačený na obale. Potom sa musí liek použiť alebo zlikvidovať. Následné uchovávanie v chladničke alebo v mrazničke nie je možné.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok na intravenóznú infúziu v sklenených injekčných liekovkách typu I alebo II s chlórbutylovými zátkami.

Veľkosti balenia:

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje: 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Jedna 100 ml injekčná liekovka obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Jedna 200 ml injekčná liekovka obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Jedna 400 ml injekčná liekovka obsahuje: 40 g normálneho ľudského imunoglobulínu

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím je potrebné liek nechať dosiahnuť teplotu miestnosti alebo telesnú teplotu. Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci a bezfarebný alebo bledožltý. Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice sa nesmú použiť. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po otvorení balenia sa má obsah okamžite podať infúziou. Následné uchovávanie, dokonca ani v chladničke, nie je dovolené z dôvodu možnej mikrobiálnej kontaminácie.

Ak je pred infúziou potrebné zriedenie, je možné na tento účel použiť roztok glukózy 50 mg/ml.

Na riedenie nepoužívajte fyziologický roztok.

Gamunex sa nesmie podávať súčasne s heparínom v jednej infúznej súprave.

Infúzna súprava sa môže prepláchnuť roztokom glukózy 50 mg/ml alebo roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) a nesmie sa preplachovať heparínom.

Heparínová zátk, cez ktorú sa podáva Gamunex, sa má vypláchnuť roztokom glukózy 50 mg/ml alebo roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) a nesmie sa preplachovať heparínom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Grifols Deutschland GmbH

Colmarer Straße 22

60528 Frankfurt

Nemecko

tel.:+49 69-660 593 100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0230/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. augusta 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2026

Inštrukcie na použitie injekčných liekoviek (len pre injekčné liekovky 50 ml, 100 ml, 200 ml a 400 ml)

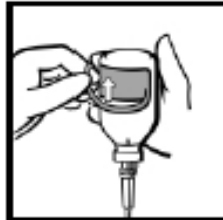
Injekčné liekovky sú dodávané so štítkom na zavesenie (obr. 1). Po zasunutí infúznej súpravy (obr. 2) obráťte injekčnú liekovku dnom hore a ohnite časť štítku so slučkou (obr. 3). **Pevným tlakom prstov vytvorte záhyb** na každej strane v mieste, kde sa slučka spája so zvyškom štítku (obr. 4). Zavesíte injekčnú liekovku na infúzny stojan pomocou vzniknutej slučky (obr. 5).



Obr. 1



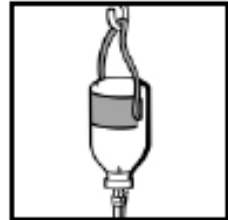
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5