

UPUTSTVO ZA LEK

Flebogamma 10% DIF, 100 mg/mL, rastvor za infuziju

humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Flebogamma 10% DIF i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Flebogamma 10% DIF
3. Kako se primenjuje lek Flebogamma 10% DIF
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Flebogamma 10% DIF
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Flebogamma 10% DIF i čemu je namenjen

Šta je lek Flebogamma 10% DIF

Lek Flebogamma 10% DIF sadrži humani normalni imunoglobulin, visokopročišćeni protein izdvojen iz humane plazme (deo krvi davalaca). Ovaj lek pripada grupi lekova koji se nazivaju intravenski imunoglobulini. Oni se koriste za lečenje stanja kod kojih odbrambeni sistem organizma ne funkcioniše kako treba u borbi protiv bolesti.

Za šta se koristi Flebogamma 10% DIF

Terapija odraslih, dece i adolescenata (uzrasta 2 - 18 godina) koji nemaju dovoljno antitela (lek Flebogamma 10% DIF se koristi kao terapija nadoknade). Mogu se podeliti u pet grupa:

- Pacijenti sa sindromom primarne imunodeficijencije, sa urođenim nedostatkom antitela.
- Hipogamaglobulinemija (stanje koje odlikuje nizak nivo imunoglobulina u krvi) i bakterijske infekcije koje se stalno vraćaju kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (maligno oboljenje krvi kod kojeg se stvara previše belih krvnih zrnaca), kod kojih profilaktička primena antibiotika nije dala očekivan rezultat.
- Hipogamaglobulinemija (stanje koje odlikuje nizak nivo imunoglobulina u krvi) i bakterijske infekcije koje se stalno vraćaju kod pacijenata sa mijelomom (tumor kojeg čine ćelije koje potiču iz koštane srži) koji ne reaguju na imunizaciju protiv pneumokoka.
- Hipogamaglobulinemija (stanje koje odlikuje nizak nivo imunoglobulina u krvi) kod pacijenata nakon transplantacije matičnih ćelija (transplantacija alogenih hematopoeznih matičnih ćelija), kada se presađuju matične ćelije druge osobe.
- Deca i adolescenti sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS), kod kojih može da se koristi kako bi se sprečile problematične infekcije.

Terapija odraslih, dece i adolescenata (uzrasta 2 - 18 godina) sa izvesnim autoimunskim poremećajima (imunomodulacija). Mogu se podeliti u tri grupe:

- Idiopatska trombocitopenijska purpura (ITP), stanje gde je značajno smanjen broj trombocita (krvnih pločica) u krvotoku. Trombociti čine važni deo procesa zgrušavanja i smanjenje njihovog broja može da prouzrokuje neželjena krvarenja i modrice. Lek se takođe koristi kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre hirurške intervencije da bi se korigovao broj trombocita.
- Guillain Barré-ov sindrom, pri kojem imunski sistem oštećuje nerve i sprečava njihov ispravan rad.
- Kawasaki bolest, bolest kod dece gde dolazi do povećanja krvnih sudova (arterija) u organizmu.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Flebogamma 10% DIF

Lek Flebogamma 10% DIF ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na humani normalni imunoglobulin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko nemate dovoljno imunoglobulina tipa IgA u krvi ili ste razvili antitela prema IgA.
- ukoliko imate urođenu netoleranciju fruktoze, veoma retko genetsko oboljenje kod kojeg se ne proizvodi enzim za razlaganje fruktoze. Kod novorođenčadi i male dece (uzrasta 0-2 godine) nasledna nepodnošljivost fruktoze možda još nije utvrđena i zato što može biti smrtonosna; oni ne smeju da primaju ovaj lek (videti posebna upozorenja o pomoćnim supstancama na kraju ovog odeljka).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre primene leka Flebogamma 10% DIF.

Izvesna neželjena dejstva se mogu češće javiti:

- u slučaju velike brzine infuzije
- ako se lek Flebogamma 10% DIF primenjuje prvi put, ili ako se daje umesto alternativnog leka koji sadrži humani normalni imunoglobulin (i.v.Ig), ili ako je prošlo mnogo vremena od poslednje

infuzije (npr. nekoliko nedelja). Pažljivo će Vas nadzirati sat vremena nakon završetka infuzije kako bi se uočila moguća neželjena dejstva.

Alergijske reakcije su retke. Mogu da se jave pogotovo ukoliko nemate dovoljno imunoglobulina tipa IgA u krvi ili ako su se razvila antitela prema IgA.

Pacijenti sa prethodno postojećim faktorima rizika

Obavestite Vašeg lekara o postojanju bilo kog drugog stanja i/ili bolesti, pošto je potrebna kontrola kod pacijenata sa prethodno postojećim faktorom rizika od trombotičnih događaja (stvaranja krvnih ugrušaka u krvi). Naročito treba obavestiti lekara ako imate:

- dijabetes (šećernu bolest)
- visoki krvni pritisak
- bolest krvnih sudova ili trombozu u istoriji bolesti
- prekomernu telesnu masu
- smanjeni volumen krvi
- bolesti koje uzrokuju povišen viskozitet krvi
- više od 65 godina

Pacijenti sa bubrežnim problemima

Ako imate oboljenje bubrega i primete lek Flebogamma 10% DIF prvi put, možete imati probleme sa bubrežima.

Vaš lekar će razmotriti Vaše faktore rizika i preduzeti mere kao što su smanjenje brzine infuzije ili prekid terapije.

Uticaj na rezultate analiza krvi

Primena leka Flebogamma 10% DIF može tokom određenog perioda da utiče na rezultate nekih testova iz krvi (serološki testovi). Ukoliko ćete raditi analize krvi nakon primanja lek Flebogamma 10% DIF, obavestite lekara ili laboranta da ste primili ovaj lek.

Posebno upozorenje o bezbednosti

Kada se lekovi dobijaju iz humane krvi ili plazme preduzimaju se određene mere kako bi se sprečio prenos infekcija na pacijenta. Ove mere uključuju pažljiv odabir donora krvi i plazme, kako bi se uverili da su osobe rizične za prenos infekcija isključene, kao i ispitivanje svake donacije i sveukupne prikupljene plazme na prisustvo virusa/infekcije. Proizvođači ovakvih lekova takođe preduzimaju korake tokom obrade krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse. Uprkos ovim merama, kada se primenjuju lekovi pripremljeni iz humane krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prenosa infekcije. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse ili na druge vrste infekcija.

Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus, kao i za viruse bez omotača: hepatitis A i parvovirus B19.

Imunoglobulini nisu povezani sa infekcijama virusima hepatitisa A i parvovirusa B19 verovatno zato što lek sadrži antitela protiv ovih infekcija, koja deluju zaštitno.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Flebogamma 10% DIF, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

Deca i adolescenti

Preporučuje se praćenje vitalnih znakova (telesne temperature, krvnog pritiska, brzine otkucaja srca, brzine disanja) tokom primene infuzije leka Flebogamma 10% DIF.

Drugi lekovi i lek Flebogamma 10% DIF

- Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate ili ste donedavno uzimali bilo koje druge lekove.

- Uticaj na vakcine: lek Flebogamma 10% DIF može da smanji efikasnost nekih vrsta vakcina (vakcine sa živim oslabljenim virusima). Od primene leka do primene vakcine za rubelu, zauške i ovčije boginje mora da prođe 3 meseca. Za male boginje, taj period iznosi godinu dana.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Tokom lečenja lekom Flebogamma 10% DIF, možete imati reakcije kao što su npr. vrtoglavica ili mučnina, koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Flebogamma 10% DIF sadrži sorbitol.

Ovaj lek sadrži 50 mg sorbitola po 1 mL. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

Kod osoba starijih od 2 godine sa naslednom intolerancijom na fruktozu, razvija se spontana averzija na hranu koja sadrži fruktozu koja može biti praćena sledećim simptomima: povraćanje, gastrointestinalni poremećaji, apatija, zaostajanje u rastu i razvoju. Stoga je potrebno da se pre primene leka Flebogamma 10% DIF od svakog pacijenta posebno uzme detaljna anamneza u vezi nasledne intolerancije na fruktozu.

3. Kako se primenjuje lek Flebogamma 10% DIF

Lek Flebogamma 10% DIF se daje injekcijom u venu (intravenska primena). Lek možete dati sami sebi ako ste potpuno obučeni od strane bolničkog osoblja. Morate da primenite infuziju tačno onako kako Vam je pokazano kako biste sprečili ulazak mikroorganizama u telo. Nikada ga ne smete primeniti bez prisustva druge osobe; odgovorno odraslo lice mora da bude prisutno.

Doza koju primete zavisi od Vaše bolesti i telesne mase i o tome odlučuje Vaš lekar (vidi deo „*Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima*” na kraju ovog uputstva).

Na početku infuzije primaćete lek Flebogamma 10% DIF malom brzinom (0,01 mL/kg/min).

U zavisnosti koliko dobro se osećate, lekar može postepeno da poveća brzinu infuzije (do 0,08 mL/kg/min).

Primena kod dece starije od 2 godine

Smatra se da se doza za decu ne razlikuje od doze za odrasle, jer zavisi od oboljenja i telesne mase deteta.

Ako ste primili više leka Flebogamma 10% DIF nego što treba

Ukoliko ste primili više leka Flebogamma 10% DIF nego što treba, u organizmu može nastati višak tečnosti. Ovo može da se desi naročito kod pacijenata sa rizikom, npr. kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa bubrežnim problemima. Obavestite odmah svog lekara o tome.

Ako ste zaboravili da primite lek Flebogamma 10% DIF

Obavestite svog lekara ili farmaceuta odmah i sledite njihova uputstva.

Ne smete uzeti dvostruku dozu da bi ste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjene reakcije, iako one ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

U retkim i izolovanim slučajevima, prijavljene su sledeće neželjene reakcije prilikom primene lekova koji sadrže imunoglobulin. **Odmah obavestite svog lekara ako se javi bilo koja od sledećih neželjenih reakcija za vreme ili posle infuzije:**

- Iznenađni pad krvnog pritiska i, u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok (sa simptomima ili znakovima kao što su osip, hipotenzija, palpitacije, zviždanje prilikom disanja, kašalj, kijanje i otežano disanje), čak iako niste u prethodnoj primeni pokazali preosetljivost na lek.
- Slučajevi prolaznog meningitisa (sa simptomima ili znacima kao što su glavobolja, strah ili nepodnošenje svetlosti, ukočen vrat).
- Slučajevi privremenog smanjenja broja crvenih krvnih zrnaca u krvi (reverzibilna hemolitička anemija/hemoliza).
- Slučajevi prolaznih kožnih reakcija.
- Povećanje nivoa kreatinina u serumu (test kojim se meri funkcija bubrega) i/ili akutna bubrežna insuficijencija (sa simptomima ili znakovima kao što su bol u donjem delu leđa, zamor, smanjena količina urina).
- Tromboembolijske reakcije, kao što su srčani udar (osećaj stezanja u grudima i prebrzog rada srca), moždani udar (slabost mišića lica, ruku, nogu, otežan govor ili razumevanje), plućna embolija (nedostatak daha, bol u grudima, zamor), tromboze dubokih vena (bolni i otečeni ekstremiteti).

Ostala neželjena dejstva:

Veoma često:

- glavobolja

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- tahikardija (ubrzan rad srca)
- hipotenzija (nizak krvni pritisak)
- mučnina
- bol u leđima
- mialgija (bol u mišićima)
- bol
- povišena telesna temperatura
- rigor (osećaj hladne drhtavice) ili jeza

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- grip (prehlada)
- urinarna infekcija
- smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca i belih krvnih zrnaca
- anoreksija (nedostatak apetita)
- vrtoglavica
- radikularni sindrom (bol u vratu ili u leđima i drugi simptomi kao što su utrnulost, peckanje i slabost u rukama i nogama)
- vazovagalna sinkopa (privremeni gubitak svesti)
- tremor (podrhtavanje)
- konjunktivitis (zapaljenje konjunktive oka)
- makulopatija (bolest makule u retini oka)
- fotofobija (prekomerna osetljivost na svetlost)
- bol u uhu
- vertigo
- povišeni ili smanjeni krvni pritisak
- naleti crvenilo lica
- hematom
- tromboza
- curenje nosa (prekomerni mukus)
- bolovi u sinusima

- zviždanje prilikom disanja
- bol u stomaku (uključujući bol u gornjem delu stomaka i bolno nadimanje stomaka)
- proliv
- nadutost
- povraćanje
- akne
- ehkimoza (veliki hematomi kože)
- eritem (crvenilo kože)
- pruritus (svrab)
- osip (erupcije na koži)
- artralgija (bol u zglobovima)
- grčevi u mišićima i stegnutost mišića
- bol u vratu
- bol u ekstremitetima
- nelagodnost i bol u grudima
- osećaj hladnoće
- reakcija na infuziju i reakcija na mestu ubrizgavanja (uključujući eritem i bol na mestu primene infuzije)
- iscrpljenost
- osećaj nervoze
- stanja slična gripu
- slabost
- periferni edem
- smanjena vrednost hemoglobina
- ubrzan srčani ritam

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- dispnea (otežano disanje)

Dodatna neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Primećeno je da se glavobolja, drhtavica, povišena telesna temperatura, mučnina, povraćanje, ubrzani rad srca i bol u leđima javljaju kod dece sa većim udelom nego kod odraslih. Cijanoza (nedostatak kiseonika u krvi) je prijavljena kod jednog deteta, a nije kod odraslih.

Neželjene reakcije se mogu smanjiti prelaskom na lečenje lekom Flebogamma 5% DIF. Molimo Vas da se posavetujete sa lekarom ako se neželjena dejstva povećaju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Flebogamma 10% DIF

Čuvati lek van vidokrug a i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Flebogamma 10% DIF posle isteka roka upotrebe naznačenog na nalepnici i na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Ne zamrzavati.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Rastvor mora biti bistar ili blago opalescentan. Ne upotrebljavati lek ukoliko primetite da je rastvor zamućen ili ima talog.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Flebogamma 10% DIF

Aktivna supstanca leka Flebogamma 10% DIF je humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu (i.v.Ig). Jedan mL sadrži 100 mg humanog normalnog imunoglobulina, od čega najmanje 97% je IgG.

Jedna bočica od 50 mL sadrži: 5 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

Jedna bočica od 100 mL sadrži: 10 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

Jedna boca od 200 mL sadrži: 20 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

Procenti IgG potklasa iznose približno 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ i 2,5% IgG₄. Ovaj lek sadrži imunoglobulin tipa A (IgA) u tragovima (manje od 100 mikrograma/mL).

Pomoćne supstance su D-sorbitol i voda za injekcije (videti odeljak 2. za dodatne informacije o pomoćnim supstancama).

Kako izgleda lek Flebogamma 10% DIF i sadržaj pakovanja

Lek Flebogamma 10% DIF je rastvor za infuziju. Rastvor je bistar ili blago opalescentan, bezbojan ili bledožute boje.

50 mL, 100 mL, rastvora u bočici (staklo tip II) sa čepom od hlorbutil gume

200 mL rastvora u boci (II staklo tip II) sa čepom od hlorbutil gume

Pakovanje: 1 bočica (50 mL, 100 mL) i 1 boca (200mL)

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole je:

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

Proizvođač:

INSTITUTO GRIFOLS, S.A.

Poligon Industrial Llevant, Can Guasch 2, Parets del Valles (Barselona), Španija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Broj i datum dozvole za stavljanje u promet leka Flebogamma 10% DIF, rastvor za infuziju, 1 x 50 mL, (100 mg/mL): 515-01-00415-17-001 od 18.07.2017.

Broj i datum dozvole za stavljanje u promet leka Flebogamma 10% DIF, rastvor za infuziju, 1 x 100 mL, (100 mg/mL): 515-01-00416-17-001 od 18.07.2017.

Broj i datum dozvole za stavljanje u promet leka Flebogamma 10% DIF, rastvor za infuziju, 1 x 200 mL, (100 mg/mL): 515-01-00417-17-001 od 18.07.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Terapija nadoknade kod odraslih, dece i adolescenata (uzrasta 2 - 18 godina) sa:

- Sindromom primarne imunodeficijencije sa nedovoljnom proizvodnjom antitela (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- Hipogamaglobulinemijom i rekurentnim bakterijskim infekcijama kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom kod kojih profilaktička primena antibiotika nije dala očekivane rezultate.
- Hipogamaglobulinemijom i rekurentnim bakterijskim infekcijama kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi (engl. *plateau phase*) kod kojih nije uspela imunizacija protiv pneumokoka.
- Hipogamaglobulinemije kod pacijenata nakon transplantacije alogernih hematopoeznih matičnih ćelija (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).
- Urođenog AIDS-a sa rekurentnim bakterijskim infekcijama.

Imunomodulacija kod odraslih, dece i adolescenata (uzrasta 2 - 18 godina) kod:

- Idiopatske trombocitopenijske purpore (ITP), kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita.
- Guillain Barré sindroma.
- Kawasaki bolesti.

Doziranje i način primene

Terapiju nadoknade treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

U terapiji nadoknade može biti potrebno da se doza individualno prilagodi svakom pacijentu u zavisnosti od farmakokinetike leka i kliničkog odgovora. Sledeći režimi doziranja dati su kao smernica.

Terapija nadoknade kod sindroma primarne imunodeficijencije

Režimom doziranja treba da se postigne najniži nivo IgG (izmeren pre sledeće infuzije), od najmanje 5–6 g/L. Potrebno je tri do šest meseci od početka terapije do uspostavljanja ravnoteže.

Preporučena početna doza je 0,4 – 0,8 g/kg data odjednom, a zatim najmanje 0,2 g/kg svake 3 do 4 nedelje.

Potrebna doza da se postigne najniži nivo u krvi pre primene sledeće doze od 5 - 6 g/L je prema režimu od 0,2 – 0,8 g/kg/mesečno. Interval između doza u postignutom stanju ravnoteže varira od 3 do 4 nedelje.

Najniži nivo u krvi pre primene sledeće doze treba meriti i proceniti u odnosu na incidencu infekcije. Da bi se smanjila stopa infekcija, može biti potrebno povećanje doze u cilju postizanja većih najnižih nivoa u krvi pre primene sledeće doze.

Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih profilaktička primena antibiotika nije dala očekivane rezultate

Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi (engl. plateau phase) kod kojih nije uspela imunizacija protiv pneumokoka

Urođen AIDS sa rekurentnom bakterijskom infekcijom

Preporučena doza je 0,2 – 0,4 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Hipogamaglobulinemija kod pacijenata nakon transplantacije alogernih hematopoeznih matičnih ćelija

Preporučena doza je 0,2 – 0,4 g/kg svake tri do četiri nedelje. Najniže nivoe u krvi pre primene sledeće doze treba održavati iznad 5 g/L.

Idiopatska trombocitopenijska purpura

Moguća su dva alternativna doziranja:

- 0,8 – 1 g/kg dato kao početna doza, koja se može ponoviti jedanput u roku od tri dana,
- 0,4 g/kg dnevno tokom dva do pet dana.

Terapija se može ponoviti ukoliko dođe do relapsa.

Guillain Barré sindrom

0,4 g/kg/dnevno tokom 5 dana.

Kawasaki bolest

1,6 – 2,0 g/kg treba primeniti u podeljenim dozama tokom dva do pet dana ili dati 2,0 g/kg kao pojedinačnu dozu. Pacijenti treba istovremeno da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu.

Preporuke za doziranje sumirane su u sledećoj tabeli:

Indikacija	Doza	Učestalost injekcija
Terapija nadoknade kod primarne imunodeficijencije	- početna doza: 0,4 – 0,8 g/kg - nakon toga: 0,2 – 0,8 g/kg	svake 3 - 4 nedelje radi postizanja najnižeg nivoa IgG u krvi pre primene sledeće doze od najmanje 5 - 6 g/L
Terapija nadoknade kod sekundarne imunodeficijencije	0,2 – 0,4 g/kg	svake 3 - 4 nedelje radi postizanja najnižeg nivoa IgG u krvi pre primene sledeće doze od najmanje 5 - 6 g/L
Urođen AIDS	0,2 – 0,4 g/kg	svake 3 - 4 nedelje
Hipogamaglobulinemija (< 4g/L) kod pacijenata nakon transplantacije alogernih hematopoeznih matičnih ćelija	0,2 – 0,4 g/kg	svake 3 - 4 nedelje da bi se postigao najniži nivo IgG u krvi pre primene sledeće doze iznad 5 g/L

Indikacija	Doza	Učestalost injekcija
Imunomodulacija:		
Idiopatska trombocitopenijska purpura	0,8 - 1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	1. dana, može ponoviti jedanput u roku od 3 dana tokom 2 - 5 dana
Guillain Barré sindrom	0,4 g/kg/dan	tokom 5 dana
Kawasaki bolest	1,6 - 2 g/kg ili 2 g/kg	u podeljenim dozama tokom 2 - 5 dana zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom u pojedinačnoj dozi zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom

Pedijatrijska populacija

Lek Flebogamma 10% DIF je kontraindikovano kod dece uzrasta od 0 do 2 godine (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Doziranje kod dece i adolescenata (2 - 18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih, jer se za svaku indikaciju određuje prema telesnoj masi i prilagođeno je kliničkom odgovoru u gorepomenutim stanjima.

Način primene

Intravenska primena.

Lek Flebogamma 10% DIF se ubrizgava intravenski početnom brzinom od 0,01 mL/kg/min tokom prvih trideset minuta. Ako se dobro podnosi, može se povećati brzina na 0,02 mL/kg/min tokom drugog perioda od 30 minuta. Opet, ako se dobro podnosi, može se povećati brzina na 0,04 mL/kg/min tokom trećeg perioda od 30 minuta. Ako pacijent dobro podnosi infuziju, dodatna povećanja brzine infuzije za 0,02 mL/kg/min tokom perioda od 30 minuta mogu da se uvode sve do potizanja maksimalne brzine infuzije od 0,08 mL/kg/min.

Prijavljeno je da se učestalost neželjenih reakcija na i.v.Ig povećava sa povećanjem brzine infuzije. Početne infuzije moraju da budu spore. Ukoliko ne dođe do neželjenih reakcija, brzina davanja sledećih infuzija može polako da se povećava do maksimalne. Kod pacijenata kod kojih je došlo do neželjenih reakcija savetuje se smanjenje brzine infuzije pri sledećem davanju i ograničenje do maksimalno 0,04 mL/kg/min ili primena i.v.Ig u koncentraciji od 5% (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci* (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Preosetljivost na humane imunoglobuline, posebno kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

Nasledna intolerancija na fruktozu (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kod novorođenčadi i male dece (uzrasta 0 - 2 godine) nasledna nepodnošljivost fruktoze možda još nije utvrđena i zato što može biti fatalna, oni ne smeju primati ovaj lek.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sorbitol

Jedan mL ovog leka sadrži 50 mg sorbitola. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Kod osoba starijih od 2 godine sa naslednom intolerancijom na fruktozu razvija se spontana averzija na hranu koja sadrži fruktozu koja može biti praćena nastankom simptoma (povraćanje, gastrointestinalni poremećaji, apatija, zaostajanje u rastu i razvoju). Stoga je potrebno od svakog pacijenta posebno uzeti detaljnu anamnezu vezano za naslednu intoleranciju fruktoze pre primene leka Flebogamma 10% DIF.

U slučaju nenamerne primene leka i sumnje na intoleranciju na fruktozu, treba odmah prekinuti primenu infuzije, i postupcima intezivne nege ponovo uspostaviti normalnu glikemiju i stabilizovati funkciju organa.

Interferencija sa određivanjem nivoa glukoze u krvi se ne očekuje.

Neke ozbiljne neželjene reakcije na lek mogu biti u vezi sa brzinom infuzije. Preporučena brzina infuzije koja je data u odeljku *Doziranje i način primene* se mora strogo poštovati. Pacijente treba pažljivo pratiti i obratiti pažnju na sve simptome tokom perioda primene infuzije.

Neke neželjene reakcije se mogu javljati češće

- u slučaju velike brzine infuzije
- kod pacijenata koji primaju normalni humani imunoglobulin prvi put, ili u retkim slučajevima kada lek zamenjuje drugi lek koji sadrži normalni humani imunoglobulin, ili ako je prošlo mnogo vremena od prethodne infuzije.

Moguće komplikacije se često mogu izbeći ako se obezbedi sledeće:

- da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin, sporim ubrizgavanjem proizvoda (početnom brzinom od 0,01 mL/kg/min)
- da su pacijenti pažljivo praćeni u vezi svih simptoma tokom perioda infuzije. Naročito, pacijenti koji prethodno nisu primali humani normalan imunoglobulin, pacijenti koji su ranije primali neki drugi lek sa i.v.Ig, ili kada je prošlo mnogo vremena od prethodne infuzije, treba da se prate tokom prve infuzije i tokom prvog sata nakon prve infuzije kako bi se otkrili mogući neželjeni znaci. Sve ostale pacijente treba pratiti najmanje 20 minuta nakon primene.

U slučaju pojave neželjene reakcije treba smanjiti brzinu primene ili prekinuti davanje infuzije.

Neophodna terapija zavisi od prirode i težine neželjene reakcije. U slučaju šoka primenjuje se standardni medicinski tretman za šok.

Kod svih pacijenata primena i.v.Ig zahteva:

- odgovarajuću hidraciju pre početka davanja infuzije i.v.Ig
- praćenje količine izlučenog urina
- praćenje nivoa kreatinina u serumu
- izbegavanje istovremene primene diuretika Henleove petlje

Preosetljivost

Prave reakcije preosetljivosti su retke. Mogu se javiti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

Intravenski imunoglobulin (i.v.Ig) nije indikovano kod pacijenata sa selektivnom IgA deficijencijom, kada je IgA deficijencija jedino stanje različito od normalnog.

Retko, humani normalni imunoglobulin može uzrokovati pad krvnog pritiska sa anafilaktičnom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su podnosili prethodnu terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinom.

Tromboembolizam

Postoje klinički dokazi povezanosti primene i.v.Ig i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaji (uključujući moždani udar), tromboembolija pluća i tromboze dubokih vena, za koje se pretpostavlja da su povezani sa relativnim povećanjem viskoziteta krvi usled velikog priliva imunoglobulina kod pacijenata sa postojećim rizikom. Treba biti oprezan prilikom propisivanja i primene i.v.Ig kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa poznatim faktorima rizika za tromboembolije (starije osobe,

osobe sa hipertenzijom, dijabetes melitusom i istorijom vaskularnih oboljenja ili trombotičnih epizoda, pacijenti sa stečenim ili naslednim trombofiličnim poremećajima, pacijenti sa produženim periodom imobilizacije, pacijenti sa teškom hipovolemijom i pacijenti sa bolestima koje povećavaju viskozitet krvi).

Kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih neželjenih reakcija, i.v.Ig lekove treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije i u najnižoj primenljivoj dozi.

Akutna bubrežna insuficijencija

Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su primali i.v.Ig terapiju. U većini slučajeva identifikovani su faktori rizika, kao što je postojeća bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus, hipovolemija, prekomerna telesna masa, istovremeno primenjeni nefrotoksični lekovi ili starost preko 65 godina.

U slučaju oštećenja renalne funkcije treba razmotriti prekid primene i.v.Ig. Iako su ovi izveštaji o disfunkciji bubrega i akutnoj bubrežnoj insuficijenciji bili povezivani sa upotrebom mnogih licenciranih i.v.Ig proizvoda, koji sadrže različite ekscipijense kao npr. saharozu, glukozu i maltozu, broj onih koji sadrže saharozu kao stabilizator je bio nesrazmerno visok. Kod pacijenata sa rizikom treba razmatrati upotrebu i.v.Ig lekova koji ne sadrže navedene pomoćne supstance. Lek Flebogamma 10% DIF ne sadrži saharozu, maltozu, niti glukozu.

Kod pacijenata sa rizikom od akutne bubrežne insuficijencije i.v.Ig lekove treba davati sa minimalnom brzinom infuzije i u najmanjoj primenljivoj dozi.

Sindrom aseptičnog meningitisa

Zabeleženo je da se sindrom aseptičnog meningitisa javlja udružen sa terapijom i.v.Ig. Prekid i.v.Ig terapije dovodi do remisije sindroma aseptičnog meningitisa u roku od nekoliko dana, bez posledica. Sindrom obično počinje u roku od nekoliko sati do 2 dana nakon i.v.Ig terapije. Ispitivanja cerebrospinalne tečnosti su često ukazivala na pleocitozu, do nekoliko hiljada ćelija po mm³, uglavnom glanulocita, i povišen nivo proteina do nekoliko stotina mg/dL. Sindrom aseptičnog meningitisa može češće da se javi prilikom terapije visokim dozama i.v.Ig (2 g/kg).

Hemolitička anemija

I.v.Ig lekovi mogu da sadrže antitela krvnih grupa koja mogu da deluju kao hemolizini i da izazovu *in vivo* oblaganje eritrocita imunoglobulinom, uzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko, hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti nakon i.v.Ig terapije zbog povećane sekvestracije eritrocita. Pacijente koji primaju i.v.Ig treba pratiti kako bi se otkrili klinički znakovi i simptomi hemolize (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Interferencija sa serološkim ispitivanjima

Nakon primene imunoglobulina, privremeno povećanje raznih pasivno prenetih antitela u krvi pacijenta može dovesti do lažno pozitivnih rezultata seroloških testova.

Pasivni prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D, može da utiče na neke serološke testove za antitela eritrocita, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs-ov test*).

Prenosivi agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija, koje su posledica upotrebe lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme, uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se koriste lekovi pripremljeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Preduzete mere se smatraju efikasnim za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV, kao i za viruse bez omotača HAV i parvovirus B19.

Postoji uverljivo kliničko iskustvo o tome da se hepatitis A ili parvovirus B19 ne prenose imunoglobulinima, a takođe se pretpostavlja da prisutna antitela daju važan doprinos odbrani od virusa.

Strogo se preporučuje se da se pri svakoj primeni leka Flebogamma 10% DIF zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

Postregistraciona studija bezbednosti

Rezultati postregistracione studije bezbednosti ukazuju na višu stopu infuzija sa moguće povezanim neželjenim reakcijama prilikom primene leka Flebogamma 10% DIF u odnosu na lek Flebogamma 5% DIF (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se praćenje vitalnih znakova kada se lek Flebogamma 10% DIF primenjuje kod pedijatrijskih pacijenata.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može da smanji efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina za male boginje, rubelu, zauške i ovčije boginje tokom perioda od najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka treba da prođe period od 3 meseca pre vakcinacije živim atenuisanim virusnim vakcinama. U slučaju malih boginja ovo smanjenje efikasnosti može da potraje do 1 godine. Prema tome, kod pacijenata koji su primili vakcinu protiv malih boginja treba pratiti status antitela.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je jave iste interakcije kod pedijatrijske populacije kao što je navedeno za odrasle.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka u trudnoći nije utvrđena kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i zato ga treba davati samo uz oprez trudnicama i dojiljama. Utvrđeno je da i.v.Ig lekovi prolaze kroz placentu i to pojačano nakon trećeg trimestra. Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na tok trudnoće na fetus ili na novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko i mogu da doprinesu zaštiti novorođenčeta od patogena koji prodiru kroz sluzokožu.

Fertilitet

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima sugeriše da ne treba očekivati neželjene efekte na fertilitet.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti ugrožena usled nekih neželjenih reakcija, kao što je vrtoglavica, povezana sa primenom leka Flebogamma 10% DIF. Pacijenti kod kojih se tokom terapije jave neželjene reakcije, pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama treba da sačekaju da se neželjene reakcije povuku.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Povremeno se mogu javiti neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgiya, nizak krvni pritisak i umereni bol u donjem delu leđa.

Retko, humani normalni imunoglobulini mogu prouzrokovati iznenadni pad krvnog pritiska i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada pacijent nije pokazao preosetljivost kod prethodne primene.

Tokom primene humanih normalnih imunoglobulina primećeni su slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa i retki slučajevi prolaznih kožnih reakcija. Reverzibilne hemolitičke reakcije su primećene kod pacijenata, naročito onih sa krvnom grupom A, B i AB. Retko, nakon primene terapije sa visokim dozama i.v.Ig, može doći do hemolitičke anemije koja zahteva transfuziju (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Primećen je povećani nivo serumskog kreatinina i/ili akutna renalna insuficijencija.

Veoma retko: Tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija i duboka venska tromboza.

Za informacije o bezbednosti upotrebe leka s osvrtom na prenosive agense, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana u nastavku je prema MedDRA klasifikaciji sistema organa (*SOC i Preferred Term Level*). Učestalost je određena prema sledećim kriterijumima:

- veoma često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- veoma retko ($< 1/10000$)
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih reakcija u kliničkim studijama sa lekom Flebogamma 10% DIF

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	influenca, urinarne infekcije	povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	bicitopenija, leukopenija	povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	povremeno
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	veoma često
	vrtoglavica, radikularni sindrom, vazovagalna sinkopa, tremor	povremeno
Poremećaji oka	konjunktivitis, makulopatija, fotofobija	povremeno
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu, vertigo	povremeno
Kardiološki poremećaji	tahikardija	često
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	često
	dijastolna hipertenzija, naleti vrućine i crvenila, hematomi, hipertenzija, sistolna hipertenzija, tromboza	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	postnazalni drip, bol u sinusima, zviždanje prilikom disanja	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	često
	nadutost, abdominalni bol, abdominalni bol u gornjem delu stomaka, dijareja,	povremeno

	flatulencija, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne, ehkimoza, eritem, svrab, osip	povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima, mialgija	često
	artralgija, grčevi u mišićima, ukočenost mišića, bol u vratu, bol u ekstremitetima	povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	bol, povišena telesna temperatura, rigor	često
	osećaj nelagode u grudnom košu, bol u grudma, jeza, umor, osećaj hladnoće, razdražljivost, simptomi slični gripu, reakcije na infuziju, eritem na mestu primene infuzije, bol na mestu primene infuzije, reakcija na mestu primene infuzije, malaksalost, periferni edem	povremeno
Ispitivanja	povišena telesna temperatura	često
	smnjen dijasistolni krvni pritisak, povišen krvni pritisak, povišen sistolni krvni pritisak, smanjena vrednost hemoglobina, povišen broj otkucaja srca	povremeno

Opis odabranih neželjenih reakcija

Najčešće prijavljivane postmarketinške neželjene reakcije prijavljene nakon registracije leka, za obe koncentracije, bile su bol u grudima, naleti vrućine i crvenila, povišenje i sniženje krvnog pritiska, umor, dispnea, nauzeja, povraćanje, povišena telesna temperatura, bol u leđima, glavobolja i jeza.

Pedijatrijska populacija

Procenjeni su rezultati o bezbednosti leka kod 4 pedijatrijska pacijenta (uzrasta ≤ 17 godina) uključenih u PID studiju i kod 12 dece (uzrasta 3 do 16 godina) koji su bili uključeni u ITP studiju. Primećen je proporcionalno veći broj glavobolja, jeze, pireksije, mučnine, povraćanja, hipotenzije, povišenog broja otkucaja srca i bola u leđima kod dece u odnosu na odrasle. Cijanoza je prijavljena kod jednog deteta, a nije kod odraslih. Procena vitalnih znakova u kliničkim studijama sa pedijatrijskom populacijom nije ukazala na bilo kakav šablon klinički značajnih promena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Preoziranje može dovesti do preopterećenja tečnošću i hiperviskoziteta, naročito kod pacijenata sa rizikom, uključujući starije pacijente, ili pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Informacije o predoziranju kod dece nisu ustanovljene sa lekom Flebogamma 10% DIF. Međutim, kao i kod odrasle populacije, predoziranje može dovesti do preopterećenja tečnošću i hiperviskoziteta, kao i kod ostalih imunoglobulina za intravensku primenu.

Lista pomoćnih supstanci

D-sorbitol
Voda za injekcije

Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

2 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj pakovanja

50 mL, 100 mL, rastvora u bočici (staklo tip II) sa čepom od hlorbutil gume
200 mL rastvora u boci (II staklo tip II) sa čepom od hlorbutil gume

Pakovanje: 1 bočica (50 mL, 100 mL) i 1 boca (200mL)

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek mora dostići sobnu temperaturu ili temperaturu tela pre upotrebe.

Rastvor treba da bude bistar ili malo opalescentan, bezbojan ili bleđožute boje. Ne koristiti rastvore koji su zamućeni ili imaju talog.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.