

UPUTSTVO ZA LEK

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 50 mg/mL, rastvor za infuziju

humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion
3. Kako se primenjuje lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion i čemu je namenjen

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion pripada grupi lekova koji se nazivaju normalni humani imunoglobulini za intravensku upotrebu. Imunoglobulini su humana antitela, koja su i inače prisutna u krvi.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion se upotrebljava za:

Lečenje odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina) koji nemaju dovoljnu količinu antitela (terapija nadoknade) u sledećim slučajevima:

1. Kod pacijenata sa urođenim nedostatkom antitela (sindrom primarne imunodeficijencije).
2. Kod pacijenata sa oboljenjem (kancerom) krvi (hronična limfocitna leukemija) koje dovodi do smanjenog stvaranja antitela (hipogamaglobulinemija) i ponavljajućih bakterijskih infekcija, kada se zaštitna terapija antibioticima pokazala neuspešnom.
3. Kod pacijenata sa kancerom koštane srži (multipli mijelom) koji dovodi do smanjenog stvaranja antitela (hipogamaglobulinemija), sa ponavljajućim bakterijskim infekcijama, i koji nisu razvili odgovor na vakcinu protiv bakterije pneumokoka.
4. Kod pacijenata sa smanjenim stvaranjem antitela (hipogamaglobulinemija) posle alogene transplantacije hematopoetskih stem ćelija, HSCT (koje ne potiču od iste osobe).
5. Kod dece sa urođenim AIDS-om koja imaju ponavljajuće bakterijske infekcije.

Lečenje odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina) sa određenim zapaljenskim poremećajima (imunomodulacija) u sledećim slučajevima:

1. Kod pacijenata koji nemaju dovoljno trombocita – krvnih pločica (idiopatska trombocitopenijska purpura, ITP) i koji su pod velikim rizikom od krvarenja ili očekuju operaciju u bliskoj budućnosti, kako bi se popravio broj trombocita.
2. Kod pacijenata sa *Guillain Barré* sindromom. To je akutno oboljenje koje je udruženo sa zapaljenjem perifernih nerava što prouzrokuje ozbiljnu slabost mišića uglavnom u nogama i gornjim udovima.
3. Kod pacijenata sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP). Ovo hronično oboljenje je redak poremećaj perifernih nerava udružen sa postepenim povećanjem slabosti mišića nogu i u manjoj meri ruku.
4. Kod pacijenata sa *Kawasaki*-jevom bolešću. To je akutno oboljenje uglavnom kod mlađe dece koje karakteriše zapaljenje krvnih sudova u celom telu.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion

Lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na humane imunoglobuline ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko imate antitela protiv imunoglobulina A u Vašoj krvi. Ovo je veoma retko i može se pojaviti ukoliko imate nedostatak imunoglobulina A u Vašoj krvi.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion.

Vaš lekar ili medicinsko osoblje će Vas pažljivo pratiti dok primite infuziju Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion da bi se sprečila pojava reakcije kod Vas.

Pojedine neželjene reakcije se češće mogu pojaviti:

- u slučaju da se infuzija previše brzo daje;
- ukoliko patite od stanja sa niskim nivoima antitela u Vašoj krvi (hipo- ili agamaglobulinemija, sa ili bez nedostatka IgA);
- ukoliko primite humani normalni imunoglobulin prvi put;

- u retkim slučajevima kada je promenjen lek koji sadrži humani normalni imunoglobulina, ili kada je prošlo dosta vremena od prethodne infuzije.

• **U pojedinim slučajevima, imunoglobulini mogu da povećaju rizik od pojave infarkta srca, moždanog udara, plućne embolije ili duboke venske tromboze, iz razloga što dovode do povećanja viskoziteta krvi.**

Stoga će Vaš lekar obratiti posebnu pažnju u sledećim slučajevima:

- ukoliko ste gojazni,
- ukoliko ste stariji,
- ukoliko bolujete od šećerne bolesti (dijabetesa),
- ukoliko bolujete od povišenog krvnog pritiska (hipertenzija),
- ukoliko Vam je dosta smanjen volumen krvi (hipovolemija),
- ukoliko imate ili ste imali probleme sa krvnim sudovima (vaskularna oboljenja),
- ukoliko bolujete od povećane sklonosti stvaranja krvnih ugrušaka (nasledni ili stečeni trombotički poremećaji),
- ukoliko ste imali trombotičke epizode,
- ukoliko bolujete od bolesti koja uzrokuje da je Vaša krv gušća (viskozija),
- ukoliko ste duže vreme bili nepokretni (vezani za postelju),
- ukoliko imate ili ste imali problema sa bubrezima ili ukoliko uzimate lekove koji mogu da oštete Vaše bubrege (nefrotoksični lekovi), pošto su prijavljeni slučajevi akutne bubrežne insuficijencije (slabosti). U slučaju oboljenja bubrega, Vaš lekar će razmotriti prekid lečenja.

• **Možda ste alergični (preosetljivi) na imunoglobuline (antitela) a da to ne znate**

Ovo se može desiti čak iako ste prethodno primali humane normalne imunoglobuline i dobro ih podnosili. To se može desiti naročito ukoliko nemate imunoglobuline tipa IgA (IgA- deficijencija sa postojanjem anti-IgA antitela). U ovim retkim slučajevima, može se javiti alergijska reakcija (preosetljivost) kao što je nagli pad krvnog pritiska ili šok.

U slučaju neželjenih reakcija, Vaš lekar može da odluči ili da smanji brzinu protoka infuzije ili da potpuno zaustavi davanje infuzije. Vaš lekar će odlučiti o daljem lečenju u zavisnosti od prirode i ozbiljnosti neželjenih dejstava.

U slučaju šoka, treba se primeniti standardno medicinsko lečenje šoka. Molimo Vas obavestite Vašeg lekara ako se bilo koje od navedenih stanja odnosi na Vas, kako bi Vaš lekar obratio posebnu pažnju u propisivanju i primeni leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion.

Bezbednost od prenosa uzročnika virusnih bolesti

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 („pool”) na prisustvo virusa. Proizvođači ovakvih lekova takođe preduzimaju korake tokom obrade krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti patogene. 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 (HBV), hepatitis C virus (HCV), i za viruse bez omotača kao što je hepatitis A virus (HAV).

Preduzete mere se smatraju ograničeno efektivnim protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Imunoglobulini nisu povezani sa prenosom hepatitisa A virusa ili parvovirusa B19, što može biti posledica toga da antitela protiv ovih infekcija, koja se nalaze u ovome leku ujedno imaju i zaštitnu ulogu.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka kako bi se osigurala evidencija o primenjenim serijama leka.

Deca i adolescenti

Prolazna i blaga glukozurija (prisustvo glukoze u urinu) bez klinički znakova uočena je nakon primene Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kod pedijatrijskih pacijenata. Ovaj događaj može biti vezan za prisustvo maltoze u sastavu leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion jer se u renalnim tubulima maltoza hidrolizuje do glukoze koja se reapsorbuje i generalno veoma malo izlučuje putem urina. Reapsorpcija glukoze zavisi od starosnog doba. Prolazno povećanje maltoze u plazmi može prevazići renalni kapacitet reapsorpcije šećera i rezultovati pozitivnim testom glukoze u urinu.

Drugi lekovi i Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Humani normalni imunoglobulini za intravensku primenu se ne smeju mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

Žive atenuisane (oslabljene) virusne vakcine

Primena imunoglobulina može da umanjí efikasnost živih atenuiranih virusnih vakcina kao što su vakcine protiv malih boginja, rubele, zauški i varicela u periodu od 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka potrebno je da prođe period od 3 meseca pre vakcinacije živim atenuisanim vakcinama. U slučaju vakcinacije protiv malih boginja smanjenje efikasnosti vakcine može trajati do godinu dana. Iz tog razloga će Vam lekar u slučaju vakcinacije protiv malih boginja proveriti status antitela.

Uticaj na analize krvi

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion može da stupa u interakciju sa pojedinim testovima krvi usled prolaznog povećanja različitih pasivno unetih antitela u Vašoj krvi nakon injektovanja imunoglobulina. Ovaj porast antitela može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata serološki testova. Pasivno prenošenje antitela na antigene eritrocita kao što su A, B, D (koji određuju krvnu grupu), može da utiče na izvesne serološke testove za određivanje antitela na crvene krvne ćelije kao što su direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs*-ov test).

Test određivanja glukoze u krvi

Pojedini test sistemi za određivanje glukoze u krvi (npr. oni bazirani na glukoza-dehidrogenaza pirolohinolinehinon (GDH-PQQ), ili glukoza-boja-oksido-reduktaza metoda) lažno interpretiraju maltozu (100 mg/mL) koja je sadržana u leku Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kao glukozu. Ovo može dovesti do lažno povećanih očitanih vrednosti glukoze tokom infuzije ili u periodu od oko 15 sati posle završetka infuzije, što posledično može dovesti do neodgovarajuće primene insulina, dovodeći do životno-ugrožavajuće ili čak fatalne hipoglikemije. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu proći bez odgovarajućeg lečenja pošto su maskirani lažno povećanim očitanim vrednostima glukoze. Shodno tome, kada se primenjuje Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion ili drugi parenteralni proizvodi koji sadrže maltozu, određivanje glukoze u krvi se mora izvoditi glukoza-specifičnim testovima. Informacije o proizvodu vezane za sistem testiranja glukoze u krvi, uključujući i test-trake, treba pažljivo proučiti kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajuć za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu. U slučaju bilo kakve nedoumice, treba se obratiti proizvođaču test sistema kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajuć za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu.

Deca i adolescenti

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcije kod dece, ne treba očekivati razlike između odraslih i dece.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Vaš lekar će odlučiti da li Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion može da se primeni u periodu trudnoće i dojenja.
- Nisu sprovedene kliničke studije sa Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion na trudnicama. Pokazano je da intravenski imunoglobulini prolaze placentu, povećano tokom trećeg trimestra. Međutim, lekovi koji sadrže antitela su primenjivani kod trudnica dugi niz godina, i pokazano je da ne treba očekivati bilo kakve štetne efekte na trudnoću, na plod ili novorođenče.
- Ukoliko dojite bebu i primete lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, antitela iz leka se mogu izlučiti u mleko. Na taj način i Vaša beba može biti zaštićena od određenih infekcija.
- Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetan efekat na plodnost.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti umanjena zbog pojedinih neželjenih dejstava koja su povezana sa lekom Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion. Pacijenti kod kojih se tokom terapije jave neželjene reakcije, pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama treba da sačekaju da se neželjene reakcije povuku.

Lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion sadrži maltozu i natrijum

1 mL rastvora sadrži 100 mg maltoze.

Ovaj lek sadrži 3 mmol/L (ili 69 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion

Lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion se može primeniti jedino u bolnici od strane lekara ili drugih zdravstvenih radnika.

Doza i šema doziranja zavisice od indikacije; Vaš lekar će odrediti dozu i terapiju koja je odgovarajuća za Vas.

Na početku infuzije primaćete Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion manjom brzinom protoka infuzije. Ukoliko je budete dobro podnosili, Vaš lekar može postepeno povećati brzinu infuzije.

Primena kod dece i adolescenata:

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih pošto je doziranje za svaku indikaciju dato prema telesnoj masi i prilagođeno kliničkom ishodu gore pomenutih stanja

Ako ste primili više leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion nego što treba

Ukoliko ste primili više leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion nego što je trebalo, može da se desi da se nađe previše proteina u tečnosti odnosno Vaša krv može da postane previše gusta (hiperviskozna). Ovo se posebno može dogoditi kod pacijenata sa povećanim rizikom, posebno kod starijih pacijenata ili pacijenata sa oštećenjem srca ili bubrega.

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

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

- Povremeno su se javljale neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, mučnina, alergijske reakcije, artralgija (bol u zglobovima), snižen krvni pritisak i umeren bol u leđima.

- Retko humani normalni imunoglobulini mogu da prouzrokuju iznenadni pad krvnog pritiska i, u pojedinim slučajevima alergijske reakcije (anafilaktički šok), čak i kod pacijenta koji nije pokazao bilo kakvu preosetljivost prilikom prethodne primene.
- Slučajevi prolaznog neinfektivnog meningitisa (reverzibilni aseptični meningitis), izolovani slučajevi privremenog smanjenja crvenih krvnih ćelija (reverzibilna hemolitička anemija/hemoliza) i retki slučajevi prolaznih reakcija na koži primećeni su kod primene infuzija koje sadrže humani normalan imunoglobulin.
- Uočeni su i povećanje koncentracije kreatinina u krvi i akutna slabost bubrega.
- Veoma retko prijavljeni su tromboembolijski događaji (stvaranje krvnih ugrušaka) koji mogu dovesti do srčanog udara, moždanog udara, začepljenja plućnih vena (plućna embolija) i duboke venske tromboze.

Tokom kliničkih studija sprovedenih sa ovim lekom, zabeležene su sledeće neželjene reakcije: mučnina, astenija (slabost), umor, groznica, bol u leđima, mialgija (bol u mišićima), glavobolja i pospanost.

Dodatna neželjena dejstva kod dece i adolescenata:

Za učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih dejstava kod dece se pretpostavlja da je ista kao i kod odraslih.

Prolazna i blaga glukozurija (prisustvo glukoze u urinu) bez kliničkog značaja je uočena nakon primene ovog leka kod dece.

Za više informacija o bezbednost od prenosa uzročnika virusnih bolesti, pogledati odeljak 2 „Šta treba da znate pre nego što primite lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion”.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion posle isteka roka upotrebe naznačenog na bočici i spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju. Ne zamrzavati.

Pre upotrebe i tokom roka trajanja, bočice od 50 mL, 100 mL i 200 mL mogu se čuvati na sobnoj temperaturi, koja ne prelazi 25 °C, tokom maksimalno 6 uzastopnih meseci.

Nakon ovog perioda, lek mora biti odložen. U bilo kom slučaju, lek ne može ponovo biti vraćen u frižider ako je čuvan na sobnoj temperaturi.

Datum početka čuvanja na sobnoj temperaturi treba označiti na spoljašnjem pakovanju.

Nakon otvaranja, sadržaj pakovanja treba odmah upotrebiti.

Ne koristiti lek ako primetite da je rastvor zamućen, sadrži talog ili je promenio boju.

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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion

Aktivna supstanca je humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu.

Jedan mililitar rastvora sadrži: 50 mg humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu, od kojih IgG čini najmanje 95%.

Jedna bočica od 20 mL sadrži: 1 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica od 50 mL sadrži: 2,5 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica od 100 mL sadrži: 5 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica od 200 mL sadrži: 10 g humanog normalnog imunoglobulina.

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

IgG1 62,1%

IgG2 34,8%

IgG3 2,5%

IgG4 0,6%

Maksimalna količina IgA je 50 mikrograma/mL.

Proizvedeno iz plazme humanih donora.

Pomoćne supstance su maltoza, voda za injekcije.

Kako izgleda lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion i sadržaj pakovanja

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion je rastvor za infuziju, bistar do slabo opalescentan, bezbojan do bledožut.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 20 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 20 mL, sa gumenim zapušačem od halobutil gume.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 50 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 50 mL, sa gumenim zapušačem od halobutil gume+ držač.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 100 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 100 mL, sa gumenim zapušačem od halobutil gume. + držač.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 200 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 200 mL, sa gumenim zapušačem od halobutil gume+ držač.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:

MAGNA MEDICA DOO

Milutina Milankovica 7b, Novi Beograd

Proizvođač:

KEDRION S.P.A.

Via Provinciale (loc. Bolognana), Gallicano (LU), Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno
Septembar, 2017

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

<i>Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 1 x 20 mL</i> 08.09.2017.	515-01-02305-17-001	od
<i>Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 1 x 50 mL</i> 08.09.2017.	515-01-02268-17-001	od
<i>Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 1 x 100 mL</i> 08.09.2017.	515-01-02269-17-001	od
<i>Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 1 x 200 mL</i> 08.09.2017.	515-01-02270-17-001	od

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion je indikovano za:

Supstitucionu terapiju kod odraslih, dece i adolescenata (0 -18 godina) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije sa oštećenom produkcijom antitela (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih se profilaktička terapija antibioticima pokazala neuspešnom.
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu razvili odgovor na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka.
- Hipogamaglobulinemije kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT)
- Kongenitalnog AIDS-a sa rekurentnim bakterijskim infekcijama.

Imunomodulaciju kod odraslih, dece i adolescenata (0 -18 godina) kod:

- Idiopatske trombocitopenijske purpure (ITP), kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita.
- *Guillain Barré* sindroma.
- Hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije (engl. *chronic Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP)
- *Kawasaki*-jeve bolesti.

Doziranje i način primene

Supstitucionu terapiju treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacija.

U supstitucionu terapiji doziranje mora biti individualno određeno za svakog pacijenta zavisno od farmakokinetičkog i kliničkog odgovora. Sledeći režimi doziranja su dati kao smernice.

Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije:

Režim doziranja treba da postigne najniži nivo (engl. *trough level*) 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 jednokratno koju treba slediti sa najmanje 0,2 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Doza potrebna da se postigne najniži nivo od 5-6g/L je od 0,2-0,8 g/kg/mesečno. Interval doziranja nakon postizanja stanja ravnoteže varira od 3 do 4 nedelje.

Najniže nivoe u plazmi treba meriti i procenjivati u vezi sa incidencom infekcije. Da bi se smanjila učestalost javljanja infekcije, može biti potrebno da se poveća doza i da se teži ka postizanju većih najnižih nivooa.

Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih se profilaktička terapija antibioticima pokazala neuspešnom; hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu razvili odgovor na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka; kongenitalni AIDS sa rekurentnim bakterijskim infekcijama:

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg telesne mase svake 3-4 nedelje.

Hipogamaglobulinemija kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg telesne mase svake 3-4 nedelje. Najniže nivo je potrebno održavati iznad 5 g/L.

Idiopatska trombocitopenijska purpura

Postoje dva alternativna režima doziranja:

0,8-1,0 g/kg prvog dana, ova doza se može ponoviti jednom u naredna tri dana,

0,4 g/kg dnevno tokom dva do pet dana.

Terapija se može ponoviti ukoliko nastupi relaps.

Guillain Barré sindrom

0,4 g/kg dnevno tokom 5 dana.

Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP)

Inicijalna doza od 2 g/kg tokom četiri uzastopna dana; preporučuje se primena inicijalne doze svake tri do četiri nedelje do postizanja maksimalnog efekta.

Doza održavanja: dozu treba da odredi ordinirajući lekar; preporučuje se da se nakon postizanja maksimalnog efekta, smanji doza i učestalost doziranja prilagodi dok se ne utvrdi najmanja efektivna doza održavanja.

Pokazano je da se inicijalna doza dobro podnosi tokom sedam uzastopnih ciklusa koji su primenjeni u periodu od šest meseci.

Kawasak-ijeva bolest

1,6-2,0 g/kg treba primenjivati u podeljenim dozama tokom dva do pet dana ili 2,0 g/kg kao pojedinačnu dozu. Pacijenti treba da prime dodatnu terapiju acetilsalicilnom kiselinom.

Preporuke za doziranje su date zbirno u sledećoj tabeli:

Indikacije	Doze	Doziranje
Supstitucionna terapija kod primarne imunodeficijencije	-početna doza:0,4-0,8 g/kg -nakon toga: 0,2-0,8g /kg	svake 3-4 nedelje da bi se održao najniži nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Supstitucionna terapija kod sekundarne imunodeficijencije	0,2-0,4 g/kg	svake 3-4 nedelje da bi se održao najniži nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Kongenitalni AIDS	0,2-0,4 g/kg	svake 3-4 nedelje

Hipogamaglobulinemija (< 4g/L) kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija	0,2-0,4 g/kg	svake 3-4 nedelje da bi se održao najniži nivo IgG iznad 5 g/L
Imunomodulacija		
Idiopatska trombocitopenijska purpura	0,8-1,0 g/kg ili 0,4 g/kg/dnevno	-prvog dana, može se ponoviti jednom tokom 3 dana -tokom 2-5 dana
<i>Guillain Barré</i> sindrom	0,4 g/kg/dnevno	-tokom 5 dana
Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP)*	Inicijalna doza 2g/kg Doza održavanja	-tokom 4 uzastopna dana svake 3 do 4 nedelje odrediti dozu prema potrebama pacijenta, videti gore
<i>Kawasaki</i> -jeva bolest	1,6-2,0 g/kg ili 2 g/kg	-u podeljenim dozama tokom 2-5 dana zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom -kao jedna doza zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom

*Doza je zasnovana na dozi korišćenoj u kliničkoj studiji sa Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*)

Stariji pacijenti

Iskustva kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničena.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih pošto je doziranje za svaku indikaciju dato prema telesnoj masi i prilagođeno kliničkom ishodu gorepomenutih stanja.

CIDP

Imajući u vidu da je bolest retka, sa posledično malim brojem pacijenata, dostupna su samo ograničena iskustva o intravenskoj upotrebi imunoglobulina kod dece sa CIDP; odnosno, dostupni su samo podaci iz literature. Ipak, objavljeni podaci dosledno pokazuju da je lečenje intravenskim imunoglobulinom jednako efektivno kod dece i odraslih, kao što je to slučaj kod primene intravenskog imunoglobulina za utvrđene indikacije.

Način primene:

Za intravensku upotrebu.

Humani normalni imunoglobulin treba da se primeni putem intravenske infuzije inicijalnom brzinom od 0,46 -0,92 mL/kg/h (10 -20 kapi u minutu) tokom 20-30 minuta. Ukoliko se dobro podnosi, (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*), brzina primene može se postepeno povećavati do najviše 1,85 mL/kg/h (40 kapi/minut).

Kod pacijenata sa PID koji podnose brzinu infuzije od 0,92 mL/kg/h, brzina primene može se postepeno povećavati do 2 mL/kg/h, 4 mL/kg/h, do maksimalno 6 mL/kg/h, svakih 20-30 minuta i samo ako pacijent dobro podnosi infuziju.

Generalno, doziranje i brzina infuzije moraju biti individualno određeni prema potrebama pojedinačnog pacijenta. Zavisno od telesne mase, doziranja i pojave neželjenih reakcija, kod pacijenta možda neće biti dostignuta maksimalna brzina infuzije. U slučaju neželjenih reakcija, potrebno je odmah zaustaviti infuziju i treba je ponovo vratiti na brzinu prilagođenu pacijentu.

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

Posebne populacije:

Kod pedijatrijskih pacijenata (0-18 godina) i starijih pacijenata (>64 godina), inicijalna brzina primene treba da bude 0,46 – 0,92 mL/kg/h (10 – 20 kapi u minutu) tokom 20 – 30 minuta. Ukoliko se dobro podnosi i uz razmatranje pacijentovog kliničkog stanja, brzina infuzije može se postepeno povećavati do maksimalno 1,85 mL/kg/h (40 kapi/minut).

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 kada pacijent ima antitela protiv IgA.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mere opreza

Ovaj lek sadrži 100 mg maltoze po mililitru kao pomoćnu supstancu. Interferenca maltoze i testa za određivanja glukoze u krvi može da rezultira lažno pozitivnim rezultatima glukoze što posledično može dovesti do neodgovarajuće primene insulina i životno-ugrožavajuće hipoglikemije i smrti. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu ostati neleženi ukoliko je hipoglikemijski status maskiran lažno povišenim rezultatima glukoze. Za više podataka, videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*. Za akutnu bubrežnu insuficijenciju videti u nastavku.

Određene ozbiljne neželjene reakcije mogu biti vezane za brzinu infuzije. Preporučena brzina primene infuzije data u odeljku *Doziranje i način primene* mora biti precizno praćena. Pacijenti moraju biti pažljivo praćeni i posmatrani zbog mogućnosti pojave bilo kog simptoma tokom davanja infuzije.

Određene neželjene reakcije se mogu češće javiti:

- u slučaju velike brzine infuzije
- kod pacijenata koji primaju normalne humane imunoglobuline prvi put ili, u retkim slučajevima, kada je proizvod koji sadrži normalni humani imunoglobulin zamenjen ili kada postoji dug interval od prethodne infuzije.

Moguće komplikacije se često mogu izbeći ako se obezbedi sledeće:

- da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin, tako što ćemo polako injektovati prvu dozu (brzina infuzije 0,46 - 0,92 mL/kg/h);
- da su pacijenti pažljivo posmatrani tokom celog perioda infuzije na pojavu bilo kog simptoma. Posebno, pacijente koji primaju humani normalni imunoglobulin prvi put, pacijente koji su do tada primali alternativni i.v.Ig proizvod ili ako je dug period od prethodne infuzije, treba posmatrati tokom prve infuzije i 1 sat nakon infuzije u cilju otkrivanja mogućih neželjenih znakova. Sve ostale pacijente treba posmatrati najmanje 20 minuta nakon primene.

U slučaju pojave neželjenih reakcija, mora se ili smanjiti brzina davanja infuzije ili u potpunosti prekinuti. Zahtevana terapija zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjene reakcije. U slučaju šoka, potrebno je primeniti standardne medicinske mere.

Kod svih pacijenata, primena i.v.Ig zahteva:

- odgovarajuću hidrataciju pre započinjanja 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. One se mogu pojaviti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

Intravenski imunoglobulin (i.v.Ig) nije indikovano kod pacijenata sa selektivnom IgA deficijencijom gde je IgA deficijencija jedina abnormalnost.

Retko, humani normalni imunoglobulini mogu dovesti do pada krvnog pritiska sa anafilaktičkom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su dobro podnosili prethodnu terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinima.

Tromboembolizam

Postoje klinički dokazi o povezanosti primene i.v.Ig i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza za koju se smatra da je povezana sa relativnim povećanjem viskoznosti krvi preko pojačanog priliva imunoglobulina kod pacijenata sa postojećim rizikom. Treba biti oprezan prilikom propisivanja i primene i.v.Ig kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa već postojećim faktorima rizika za trombotičke događaje (kao što su starost, hipertenzija, dijabetes melitus i istorija vaskularnog oboljenja ili trombotičkih epizoda, pacijenti sa stečenim ili naslednim trombofilnim poremećajima, pacijenti sa produženim periodom imobilizacije, pacijenti sa teškom hipovolemijom, pacijenti sa oboljenjima koja povećavaju viskoznost krvi).

Kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih neželjenih reakcija, i.v.Ig lekove treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije u 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 iznad 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 pomoćne supstance kao što su saharoza, glukoza ili maltoza, broj onih koji sadrže saharozu kao stabilizator je nesrazmerno visok. Kod pacijenata sa rizikom treba razmatrati upotrebu i.v.Ig lekova koji ne sadrže navedene pomoćne supstance. Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion sadrži maltozu (videti pomoćne supstance gore).

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

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeleženo je da se sindrom aseptičkog meningitisa javlja udružen sa terapijom i.v.Ig. Prekid terapije sa i.v.Ig je rezultovao remisijom AMS u toku nekoliko dana bez sekvela. Sindrom obično počinje u toku nekoliko sati do 2 dana posle lečenja i.v. Ig. Studije cerebrospinalne tečnosti su često pozitivne sa pleocitozom do nekoliko hiljada ćelija po mm³, prvenstveno iz granulocitne loze, i povećanim nivoom proteina do nekoliko stotina mg/dL.

AMS se češće može pojaviti udružen sa visokim dozama (2 g/kg) i.v. Ig.

Hemolitička anemija

Proizvodi i.v.Ig mogu sadržati antitela na krvne grupe koji mogu delovati kao hemolizini i indukovati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih ćelija imunoglobulinima, prouzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko, hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti sledstveno terapiji sa i.v.Ig usled povećane sekvestracije eritrocita. Pacijente koji primaju i.v.Ig treba pratiti kako bi se otkrili klinički znakovi i simptomi hemolize (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Interferenca sa serološkim testovima

Posle injektovanja imunoglobulina prolazno povećanje različitih pasivno unetih antitela u krv pacijenta može proizvesti lažno pozitivne rezultate u serološkim testovima. Pasivna transmisija antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D može interferirati sa pojedinim serološkim testovima za antitela na crvene krvne ćelije npr. direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs*-ov test).

Prenosivi agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija usled upotrebe lekova proizvedenih od humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od 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.

Mere koje se preduzimaju su efikasne za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV, HCV, i za viruse bez omotača kao što je HAV.

Mere koje se preduzimaju se smatraju ograničeno efikasnim protiv virusa bez omotača kao što je 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

Pedijatrijska populacija

Slučajevi glukozurije su prijavljeni kod pedijatrijskih pacijenata nakon primene Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion. Ovi događaji su obično blagi i prolaze bez kliničkih znakova.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kao pomoćnu supstancu sadrži 100 mg maltoze po mililitru. U renalnim tubulima, maltoza se hidrolizuje do glukoze koja se reapsorbuje i generalno veoma malo ekskretuje putem urina. Reapsorpcija glukoze zavisi od starosnog doba. Prolazno povećanje maltoze u plazmi može prevazići renalni kapacitet reapsorpcije šećera i rezultovati pozitivniom testom glukoze u urinu.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može umanjiti efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina kao što su vakcine protiv morbila, rubele, zauški i varicela u periodu od najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka, mora da prođe period od tri meseca pre vakcinacije živim atenuisanim virusnim vakcinama. U slučaju morbila, ovo smanjenje efikasnosti može da potraje do 1 godine. Zbog toga, pacijentima koji primaju vakcinu protiv morbila treba prethodno proveriti status antitela.

Test određivanja glukoze u krvi

Pojedini test sistemi za određivanje glukoze u krvi (npr. oni bazirani na glukoza-dehidrogenaza pirolohinolinehinon (GDH-PQQ), ili glukoza-boja-oksidoreduktaza metoda) lažno interpretiraju maltozu (100 mg/mL) koja je sadržana u Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kao glukozu. Ovo može dovesti do lažno povećanih očitanih vrednosti glukoze tokom infuzije ili u periodu od oko 15 sati posle završetka infuzije, što posledično može dovesti do neodgovarajuće primene insulina, dovodeći do životno-ugrožavajuće ili čak fatalne hipoglikemije. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu proći bez odgovarajućeg lečenja pošto su maskirani lažno povećanim očitanim vrednostima glukoze. Shodno tome, kada se primenjuje Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion ili drugi parenteralni proizvodi koji sadrže maltozu, određivanje glukoze u krvi se mora izvoditi glukoza-specifičnim testovima.

Informacije o proizvodu vezane za sistem testiranja glukoze u krvi, uključujući i test-trake, treba pažljivo proučiti kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajuć za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže

maltozu. U slučaju bilo kakve nedoumice, treba se obratiti proizvođaču test sistema kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajući za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu.

Pedijatrijska populacija

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcije kod pedijatrijske populacije, ne treba očekivati razlike između odraslih i dece.

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. Pokazano je da da i.v.Ig lekovi prolaze placentu, povećano tokom trećeg trimestra.

Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na trudnoću, fetus ili novorođenče.

Dojenje

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

Plodnost

Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na fertilitet.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti umanjena zbog pojedinih neželjenih dejstava koja su povezana sa lekom Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion. 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 mogu da se jave neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgiya, hipotenzija i umereni bol u leđima.

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.

Slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa i retki slučajevi prolaznih kožnih manifestacija, primećeni su kod primene humanih normalnih imunoglobulina. Reverzibilne hemolitičke reakcije su primećene kod pacijenata, naročito kod onih sa krvnim grupama 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*).

Uočeni su i povišen nivo serumskog kreatinina i/ili akutna bubrežna insuficijencija.

Veoma retko: tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, šlog, plućna embolija i duboka venska tromboza.

Bezbednost leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion je procenjivana u četiri kliničke studije u kojima je primenjeno 1189 infuzija. Studija CIDP uključila je 24 pacijenta sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP) koji su primali Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, sa 840 ukupno primenjenjih infuzija. U PID studiji, 16 pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (PID) je bilo uključeno u studiju sa ukupno 145 primljenih

infuzija. ITP studija uključila je 15 učesnika sa idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP) pri čemu je primenjeno ukupno 80 infuzija. U ID/ITP studiji, 43 pacijenata sa ili imunodeficijencijom (ID) ili ITP je bilo uključeno sa 124 ukupno primljene infuzije.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela koja je ovde prikazana je prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije iz kliničkih studija a Tabela 2 prikazuje postmarktinške neželjene reakcije.

Učestalost je procenjena na osnovu sledećeg kriterijuma: 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 biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost neželjenih dejstava iz kliničkih studija je bazirana na procentu po infuzijama (ukupan broj infuzija : 1189)

Tabela 1		
Učestalost neželjenih reakcija iz kliničkih studija		
MedDRA klasifikacija sistema organa	MedDRA preporučeni nazivi	Učestalost (N° neželjenih reakcija/N° infuzija)
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Retko
	Umor	Retko
	Pireksija	Retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Povremeno
	Mialgija	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Retko
	Somnolencija	Retko

Tabela 2.		
Postmarketinške neželjene reakcije		
MedDRA klasifikacija sistema organa	MedDRA preporučeni nazivi	Učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Plućna embolija	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Cerebrovaskularni insult	Nepoznato
	Glavobolja	Nepoznato
	Vrtoglavica	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Infarkt miokarda	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Duboka venska tromboza	Nepoznato
	Embolija	Nepoznato
	Hipotenzija	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktički šok	Nepoznato
	Preosetljivost	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Akutna bubrežna insuficijencija	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Aseptični meningitis	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hemoliza	Nepoznato
	Hemolitička anemija	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije	Nepoznato
Mišićno-koštani i poremećaji vezivnog tkiva	Artralgija	Nepoznato
	Bol u leđima	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Nepoznato
	Drhtavica	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje	Nepoznato
	Mučnina	Nepoznato

Ispitivanja	Smanjenje krvnog pritiska	Nepoznato
	Povećanje nivoa kreatinina u krvi	Nepoznato

Za bezbednost u pogledu prenosivih infektivnih agenasa, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece su pretpostavljeno isti kao kod odraslih. Prolazna glukozurija je uočena je nakon primene leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kod pedijatrijskih pacijenata. Ovakav događaj može biti usled prisustva maltoze u sastavu leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kao i različitog kapaciteta renalnih tubula da reapsorbuju glukozu, koji je zavisi od starosnog doba.

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 srca ili bubrega.

Pedijatrijska populacija

Ne očekuju se razlike u pedijatrijskoj populaciji (0-18 godina).

Lista pomoćnih supstanci

Maltoza.
 Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

3 godine.
 Nakon otvaranja, sadržaj pakovanja treba odmah upotrebiti.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek van domašaja dece!

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Pre upotrebe i tokom roka trajanja, bočice od 50 mL, 100 mL i 200 mL mogu se čuvati na sobnoj temperaturi, koja ne prelazi 25 °C, tokom maksimalno 6 uzastopnih meseci.

Nakon ovog perioda, lek mora biti odložen. U bilo kom slučaju, lek ne može ponovo biti vraćen u frižider ako je čuvan na sobnoj temperaturi.

Datum početka čuvanja na sobnoj temperaturi treba označiti na spoljašnjem pakovanju.

Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj pakovanja

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 20 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 20 mL, sa gumenim zapašaćem od halobutil gume.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 50 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 50 mL, sa gumenim zapašaćem od halobutil gume+ držač.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 100 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 100 mL, sa gumenim zapašaćem od halobutil gume. + držač.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 200 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 200 mL, sa gumenim zapašaćem od halobutil gume+ držač.

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

Proizvod treba da bude zagrejan na sobnu ili temperaturu tela pre upotrebe.

Rastvor mora da bude bistar ili blago opalescentan, bezbojan do bleđožut.

Ne koristiti rastvore koji su zamućeni ili sadrže talog.

Pre upotrebe rastvor treba pregledati vizuelno da bi se uočilo eventualno prisustvo čestica ili promene boje.

Uputstvo za upotrebu držača:

1. Rotirajte donji deo nalepnice da biste oslobodili držač (slika A)
2. Po potrebi, razvucite držač (max 300%) (slika B)
3. Koristite nalepnicu da okačite bočicu (slika C)

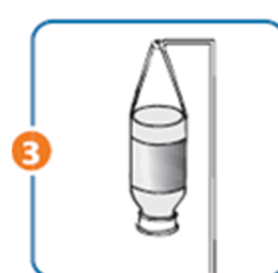
(slika A)



(slika B)



(slika C)



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