

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flebogamma 10% DIF, 100 mg/mL, rastvor za infuziju
INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu (i.v.Ig)

Jedan mL sadrži:

Humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu (i.v.Ig) 100 mg
(čistoće najmanje 97% IgG)

Jedna bočica od 50 mL sadrži 5 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu (i.v.Ig).
Jedna bočica od 100 mL sadrži 10 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu (i.v.Ig).
Jedna boca od 200 mL sadrži 20 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu (i.v.Ig).

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

IgG ₁	66,6%
IgG ₂	27,9%
IgG ₃	3,0%
IgG ₄	2,5%

Maksimalan sadržaj IgA je 100 mikrograma/mL.

Lek je proizveden iz humane plazme donora.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: D-sorbitol,
1 mL sadrži 50 mg D-sorbitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Rastvor je bistar ili blago opalescentan, bezbojan ili bleđožute boje.

Flebogamma 10% DIF je izotoničan rastvor sa osmolalitetom od 240 - 370 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Sindromom primarne imunodeficijencije sa nedovoljnom proizvodnjom antitela (videti odeljak 4.4).
- 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 purpure (ITP), kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita.
- Guillain Barré sindroma.
- Kawasaki bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju nadoknade treba započeti i sprovoditi 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 alogenih 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
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 4.3).

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 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.4).

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

Nasledna intolerancija na fruktozu (videti odeljak 4.4).

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.

4.4. 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 intenzivne 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 4.2 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 4.8).

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 5.1).

Pedijatrijska populacija

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

4.5. 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.

4.6. 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.

4.7. 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.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Povremeno se mogu javiti neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, 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 4.4).

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 osvrtnom na prenosive agense, videti odeljak 4.4.

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 < 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
	vertiglavica, 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, flatulencija, povraćanje	povremeno
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
	smanjen 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

4.9. Predoziranje

Predoziranje 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

ATC šifra: J06BA02

Humani normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agensa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela koja su prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz sveukupno prikupljene („pula”) plazme od ne manje od 1000 donora. Distribucija potklasa imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj humanoj plazmi.

Odgovarajuće doze ovog leka mogu vratiti nizak nivo imunoglobulina G do normalnih vrednosti.

Mehanizam dejstva u indikacijama, osim kod terapije nadoknade, nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatorne efekte.

Tri kliničke studije su izvedene sa lekom Flebogamma 10% DIF, jedna studija u terapiji nadoknade kod pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (kod odraslih i dece uzrasta iznad 6 godina) i dve studije u imunomodulaciji kod pacijenata sa imunskom trombocitopenijskom purpurom (jedna kod odraslih pacijenata a druga kod odraslih i dece uzrasta od 3 do 16 godina).

Rezultati postregistracione studije bezbednosti, koja je uključivala 66 pacijenata, pokazali su veći broj infuzija sa mogućim neželjenim reakcijama (18,46%, n=24/130) prilikom primene leka Flebogamma 10% DIF nego prilikom primene Flebogamma 5% DIF (2,22%, n=3/135). Međutim, kod jedne osobe koja je primala lek Flebogamma 10% DIF došlo je do blagih epizoda glavobolje tokom svih infuzija a još jedan

pacijent je imao 2 epizode povišene telesne temperature tokom primene 2 infuzije. Treba uzeti u obzir da su ove 2 osobe doprinele povećanoj učestalosti infuzija sa neželjenim reakcijama u navedenim grupama. Nije bilo drugih osoba sa više od 1 infuzijom praćenom neželjenom reakcijom u obe grupe.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske primene, humani normalni imunoglobulin je odmah i u potpunosti biološki raspoloživ u cirkulaciji. Distribuira se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tečnosti, a nakon približno 3-5 dana postiže se ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih prostora.

Lek Flebogamma 10% DIF ima poluvreme eliminacije od oko 34-37 dana. Poluvreme eliminacije može da varira od pacijenta do pacijenta, naročito kod primarne imunodeficijencije.

IgG i IgG-kompleksi se razlažu u ćelijama retikuloendotelijalnog sistema.

Pedijatrijska populacija

Ne očekuju se razlike u farmakokinetičkim podacima kod pedijatrijske populacije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze su sprovedena na pacovima i miševima. Odsustvo mortaliteta u pretkliničkim studijama izvedenim sa lekom Flebogamma 10% DIF sa dozama do 2500 mg/kg, kao i odsustvo bilo kog relevantnog neželjenog znaka na respiratorni, cirkulatorni i centralni nervni sistem tretiranih životinja, podržavaju bezbednost leka Flebogamma 10% DIF.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja embriofetalne toksičnosti su neprimenljiva zbog indukcije antitela i interferencije sa antitelima. Efekti leka na imunski sistem novorođenčadi nisu ispitivani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

D-sorbitol
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

2 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzavati.

6.5. 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)

6.6. 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 bledožute 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.05.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.