

## UPUTSTVO ZA LEK

### **IQYMUNE, 100 mg/mL, rastvor za infuziju**

#### **humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

#### **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 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 pročitacete:**

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

## 1. Šta je lek IQYMUNE i čemu je namenjen

### Šta je lek IQYMUNE

Ovaj lek sadži antitela (proteine krvi koji pomažu odbrambenom sistemu organizma). Pripada grupi lekova koji se zovu humani normalni imunoglobulini. Ovi lekovi sadrže humana antitela, koje stvara naš imunski sistem.

### Kako lek IQYMUNE deluje

- Humana antitela koja se nalaze u ovom leku omogućavaju Vašem organizmu da se bori protiv infekcija, ili održavaju Vaš imunski sistem u ravnoteži.
- Ako nemate dovoljno antitela, antitela koja se nalaze u ovom leku mogu da zamene ona koja nedostaju. Kako su antitela leka IQYMUNE izolovana iz humane plazme (deo krvi davalaca) deluju na isti način kao da su Vaša sopstvena antitela.
- Lekovi ove grupe se takođe mogu koristiti i kada je Vaš imunski sistem van ravnoteže i kada su Vam potrebna dodatna antitela kao kod nekih zapaljenskih poremećaja (autoimunske bolesti). Ovaj lek Vam obezbeđuje ta antitela.

### Ovaj lek se koristi za:

#### **Lečenje pacijenata koji nemaju dovoljno antitela (supstituciona terapija). Postoji pet grupa:**

1. Pacijenti sa urođenim nedostatkom stvaranja antitela (sindromi primarne imunodeficijencije).
2. Pacijenti sa rakom krvi (hronična limfocitna leukemija) koji dovodi do nedostatka stvaranja antitela i ponavljajućih infekcija, kada se zaštitna (preventivna) terapija antibioticima pokazala neuspešnom.
3. Pacijenti sa rakom koštane srži (multipli mijelom) i nedostatkom stvaranja antitela sa ponavljajućim infekcijama, koji nisu razvili odgovor na vakcinu protiv određenih bakterija (pneumokoka).
4. Pacijenti sa smanjenim stvaranjem antitela nakon transplantacije ćelija koštane srži od druge osobe.
5. Pacijenti sa AIDS-om od rođenja i ponavljajućim bakterijskim infekcijama.

#### **Lečenje pacijenata sa određenim zapaljenskim poremećajima (imunomodulacija). Postoje tri grupe:**

1. Pacijenti koji nemaju dovoljno trombocita (krvnih pločica, primarna imuna trombocitopenija, ITP) i oni koji imaju visok rizik od krvarenja ili oni koji će u bliskoj budućnosti imati hiruršku intervenciju.
2. Pacijenti oboleli od bolesti sa višestrukim zapaljenjima nerava u celom organizmu (*Guillain Barré-ov sindrom*).
3. Pacijenti oboleli od bolesti koja ima za posledicu višestruka zapaljenja nekoliko organa u organizmu (*Kawasaki-jeva bolest*).

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek IQYMUNE

### Ovaj lek ne smete primati:

Ako ste alergični (preosetljivi) na imunoglobuline ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Na primer, ako imate nedostatak imunoglobulina A, možete imati antitela protiv imunoglobulina A u krvi. Kako ovaj lek sadrži imunoglobulin A u malim količinama, možete dobiti alergijsku reakciju.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite ovaj lek.

### Bela krvna zrnca

Smanjenje broja pojedinih belih krvnih zrnaca (neutropenija) je često. Uglavnom se javlja nakon nekoliko sati ili dana po infuziji leka i prolazi spontano nakon 7 do 14 dana.

Pre upotrebe leka trebalo bi da kažete lekaru da imate:

- Mali broj belih krvnih zrnaca.
- Neko stanje ili ako uzimate lekove koji mogu da smanje broj belih krvnih zrnaca.

### **Prilagođavanje doze**

Vaš lekar će prilagoditi režim doziranja ovog leka i brzinu infuzije u zavisnosti od Vaše bolesti, ali takođe u zavisnosti od Vaše telesne mase, zdravstvenog stanja (hidratacije, funkcije bubrega, drugih bolesti, mogućih neželjenih dejstava) i drugih lekova koje uzimate. Obavestite lekara o svim lekovima koje uzimate i bolestima koje imate ili ste imali.

### **Praćenje tokom primanja leka IQYMUNE**

Kako bi se izbegao rizik od pojave neke reakcije Vaš lekar će proveriti brzinu infuzije i prilagoditi je tako da odgovara Vama. Tokom infuzije lekar će obezbediti praćenje kako bi se utvrdili bilo kakvi znaci alergije ili druge reakcije.

Kako bi se izbegla bilo kakva reakcija ovaj lek će Vam prvo biti dat sporo i moraćete da ostanete pod nadzorom lekara ili medicinske sestre:

- Tokom čitavog trajanja infuzije i najmanje sat vremena nakon infuzije ako lekar odluči da koristi veću brzinu infuzije, ako imate mali broj antitela u Vašoj krvi, ako nikad ranije niste primali ovaj lek ili ako je prethodna infuzija leka bila dosta davno.
- Tokom čitavog trajanja infuzije i najmanje 20 minuta nakon infuzije, ako ste ovaj lek primali skoro.

U slučaju alergijske reakcije prve znake ćete prepoznati kao nesvesticu, oticanje lica/nogu, nedostatak vazduha, tačkice po koži i/ili svrab. U ovom slučaju morate se odmah obratiti Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

U zavisnosti od Vaše alergijske reakcije lekar može odlučiti da smanji brzinu infuzije ili da je u potpunosti prekine. Lekar takođe može započeti terapiju za alergiju ako smatra da je ovo neophodno. Ako imate bilo kakve nedoumice ne oklevajte da pitate lekara ili medicinsku sestru za savet.

### **Posebne grupe pacijenata**

Ovaj lek može izuzetno retko da uzrokuje slabost bubrega (akutnu bubrežnu insuficijenciju) ili bolest srca i krvnih sudova (srčani udar, cerebrovaskularni insult (moždani udar), plućnu emboliju, ili trombozu dubokih vena). Pacijenti koji već imaju ove bolesti ili koji imaju pojedine faktore rizika moraju voditi računa kod primene ovog leka.

### **Zbog toga lekar će kod Vas pratiti rad bubrega i/ili srca i krvnih sudova:**

- Ako već imate bolest bubrega (bubrežnu slabost).
- Ako već uzimate pojedine lekove koji mogu da oštete Vaše bubrege.
- Ako imate nedovoljnu količinu krvi u organizmu (hipovolemija).
- Ako imate prekomernu telesnu masu (gojaznost).
- Ako ste stariji od 65 godina.
- Ako već imate bolest srca ili krvnih sudova.
- Ako imate visok krvni pritisak.
- Ako ste izloženi riziku da budete nepokretni tokom dužeg vremenskog perioda.
- Ako patite od bolesti koja uzrokuje da je Vaša krv gušća (viskozija),

Ako imate bilo koji od gore navedenih predisponirajućih faktora lekar će prilagoditi dozu i brzinu infuzije kojom se ovaj lek primenjuje.

### **Informacije o bezbednosti u vezi sa infekcijama**

Lek IQYMUNE se dobija iz humane plazme (tečni deo krvi). 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,

- ispitivanje svake donacije i sveukupne prikupljene plazme („pool”) na znake prisustva virusa/infekcije,
- preduzimanje koraka tokom obrade krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse.

Uprkos ovim merama, kada se primenjuju lekovi dobijeni 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.

Mere koje se preduzimaju se smatraju efikasnim za viruse kao što su virus humane imunodeficijncije (HIV), hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis A virus 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 IQYMUNE, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka kako bi se osigurala evidencija o primenjenim serijama leka.

### **Drugi lekovi i IQYMUNE**

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

### **Uticao na vakcine**

Primena imunoglobulina kao što je ovaj lek može smanjiti efikasnost vakcina protiv morbila (malih boginja), rubele, zauški i/ili varičele (ovčijih boginja), tokom vremenskog perioda od 3 meseca. Preporučuje se da prođe period od 3 meseca između primene ovog leka i vakcinacije ovim vakcinama. Može biti potrebno da se sačeka i godinu dana nakon poslednje primene imunoglobulina za primenu vakcinu protiv morbila. Pre vakcinacije, kažite svom lekaru, da ste na terapiji lekom IQYMUNE.

### **Uticao na analize krvi**

Neka antitela koja se nalaze u ovom leku mogu da utiču na rezultate pojedinih testova iz krvi. Ako Vaš lekar ili osoba koja Vam uzima uzorke krvi ne zna da ste primali lek IQYMUNE, obavestite ih o tome pre nego što uradite analize krvi.

### **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 primite ovaj lek.
- Nisu sprovedene reproduktivne studije sa lekom IQYMUNE na životinjama a iskustvo sa trudnicama je ograničeno. Iako nisu prijavljeni nikakvi štetni efekti po fetus (plod) ovaj lek ne bi trebalo davati trudnicama osim ako potreba za terapijom nije jasno dokazana.
- Antitela koja se nalaze u ovom leku izlučuju se u mleko i mogu da doprinesu zaštiti Vašeg deteta od pojedinih infekcija.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Pacijenti mogu imati reakcije (kao što su vrtoglavica ili mučnina) tokom terapije lekom IQYMUNE koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Ako se ovo dogodi ne bi trebalo da vozite ili rukujete mašinama dok ovi efekti ne prođu.

### **Lek IQYMUNE sadrži natrijum.**

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

## **3. Kako se primenjuje lek IQYMUNE**

Lek IQYMUNE je namenjen za intravensku primenu (infuzijom u venu). Lek IQYMUNE će Vam dati Vaš lekar ili medicinska sestra. Doza i učestalost infuzije će zavisiti od Vašeg stanja i telesne mase.

Na početku infuzije primaćete lek IQYMUNE malom brzinom. U zavisnosti od toga kako se budete osećali Vaš lekar će postepeno povećavati brzinu infuzije.

### **Pedijatrijska populacija**

Iste indikacije, doza i učestalost infuzije kako za odrasle važe i za decu i adolescente (uzrasta od 0 do 18 godina).

### **Ako ste primili više leka IQYMUNE nego što treba**

Predoziranje je veoma retko zato što se ovaj lek prima uglavnom pod nadzorom lekara. Ako, uprkos tome, primite više leka nego što bi trebalo Vaša krv može postati previše gusta (hiperviskozna). Ovo se posebno može desiti ako ste pacijent sa povećanim rizikom, na primer ako ste starija osoba, ili ako imate probleme sa srcem ili bubrezima. Uverite se da ste uneli dovoljno tečnosti da niste dehidrirani i obavestite lekara ako znate da imate zdravstvene probleme.

## **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 primaju ovaj lek.

### **Rizik od alergijskih reakcija**

Alergijske reakcije se mogu javiti povremeno. U nekim slučajevima ove reakcije su se razvile u ozbiljne alergijske reakcije.

Upozoravajući znaci alergijskih reakcija su:

- otok lica ili grla,
- osećaj žarenja i golicanja na mestu primanja infuzije,
- jeza,
- crvenilo,
- svrab i osip,
- nizak krvni pritisak,
- izuzetan umor (letrgija),
- mučnina, povraćanje,
- nemir,
- ubrzan rad srca,
- stezanje u grudima,
- trnci i bockanje,
- zviždanje u grudima (nalik astmi).

### **Krvni ugrušci**

Stvaranje krvnih ugrušaka se može javiti u cirkulaciji (krvotoku). Može imati za posledicu:

- Srčani udar, znaci upozorenja su nagli bol u grudima i nedostatak vazduha.
- Šlog, znaci upozorenja su iznenadno nastala slabost mišića, gubitak osećaja i/ili ravnoteže, smanjena budnost, ili teškoće pri govoru.
- Ozbiljno stanje koje se zove plućna embolija, znaci upozorenja su bol u grudima, otežano disanje ili iskašljavanje krvi.
- Ugrušak u venama (venska tromboza), znaci upozorenja su crvenilo, osećaj toplote, bol, nelagodnost, ili otok jedne ili obe noge.

Ako se bilo koji od ovih znakova pojavi, **obavestite lekara** koji će u zavisnosti od tipa i ozbiljnosti reakcije **odmah zaustaviti terapiju ovim lekom i/ili** započeti adekvatno lečenje.

### **Sledeće neželjene reakcije su česte (kod najviše 1 na 10 infuzija):**

- smanjen broj belih krvnih zrnaca (neutropenija). Videti takođe „Bela krvna zrnca” u odeljku 2.
- glavobolja,
- povišen krvni pritisak (hipertenzija),
- groznica, jeza, zamor (umor).

**Sledeće neželjene reakcije su povremene (kod najviše 1 na 100 infuzija):**

- smanjen broj belih krvnih zrnaca (leukopenija, limfopenija, monocitopenija),
- alergijske reakcije (anafilaktoidne reakcije),
- zapaljenje ovojnice mozga (aseptični meningitis), vrtoglavica, vertigo,
- poremećaji cirkulacije u ekstremitetima (periferni vaskularni poremećaj),
- mučnina, povraćanje, bol u trbuhu,
- osip, znojenje, bol kože,
- bol u leđima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetu, bol u kostima, bol u grudima,
- slabost, bolest slična gripu, osećaj hladnoće, bol na mestu uboda, otoci (periferni edemi),
- reakcije u vezi sa primenom infuzije,
- testovi koji ukazuju na promene funkcije bubrega (smanjen bubrežni klirens kreatinina, povećana vrednost kreatinina u serumu),
- povećanje telesne temperature.

**Sledeće neželjene reakcije nisu primećene sa lekom IQYMUNE ali su prijavljene kod drugih lekova koji sadrže imunoglobuline:**

- nagli pad krvnog pritiska,
- kožne reakcije,
- smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (hemolitičke reakcije/hemolitička anemija),
- slabost bubrega,
- krvni ugrušci (videti takođe „Krvni ugrušci”),
- ozbiljne alergijske reakcije čak i ako pacijent nije imao alergijsku reakciju na prethodno primenjene infuzije (videti odeljak „Rizik od alergijskih reakcija”).

**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  
vebsajt: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
i-mejl: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

**5. Kako čuvati lek IQYMUNE**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek IQYMUNE posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C. U originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja lek upotrebiti odmah.

Nemojte koristiti ovaj lek ako primetite da je rastvor замуćen ili sadrži čestice koje plutaju.

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 IQYMUNE

- Aktivna supstanca je humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu.  
1 mL rastvora sadrži 100 mg humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu (čistoće najmanje 95% IgG).

- Pomoćne supstance su: glicin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

### Kako izgleda lek IQYMUNE i sadržaj pakovanja

Rastvor za infuziju.

Rastvoj je providan, ili blago opalescentan, bez boje do svetlo braon.

Unutrašnje pakovanje:

50 mL i 100 mL rastvora u bočici (staklo tip I) sa gumenim čepom i kapičom (aluminijum) i poklopcem (polipropilen).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

### Nosilac dozvole i proizvođač

*Nosilac dozvole:*

DIJAGFARM DOO BEOGRAD

Kralja Milutina 73, Beograd

Telefon: +381 11 361 7868

Faks: +381 11 361 9696

E-mail: [office@dijagfarm.com](mailto:office@dijagfarm.com)

*Proizvođač:*

LFB BIOMEDICAMENTS

59 rue de Trévisse, Lille, Francuska

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Decembar, 2017.

### Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### Broj i datum dozvole:

*IQYMUNE, rastvor za infuziju, 1 x 50 mL, (100 mg/mL) 515-01-00559-17-002 od 26.12.2017.*

*IQYMUNE, rastvor za infuziju, 1 x 100 mL, (100 mg/mL) 515-01-00562-17-002 od 26.12.2017.*

-----  
**SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM  
STRUČNJACIMA:**

### Terapijske indikacije

Supstitucionna terapija kod odraslih, kao i kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) 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 profilaktička terapija antibioticima nije dala rezultat.
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu reagovali 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.

Imunomodulacija kod odraslih, kao i kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina kod:

- Primarne imune trombocitopenije (idiopatske trombocitopenijske purpure, ITP) kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita.
- *Guillain Barré*-ovog sindroma.
- *Kawasaki*-jeve bolesti.

**Doziranje i način primene**

Supsticionu terapiju treba da započne i prati lekar sa iskustvom u lečenju imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

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

*Supsticiona terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije*

Režimom doziranja treba da se postigne najniži nivo (engl. *trough level*) IgG (izmeren pre sledeće infuzije) od najmanje 5 do 6 g/L. Potrebno je tri do šest meseci nakon započinjanja terapije do uspostavljanja ravnoteže. Preporučena početna doza iznosi 0,4 do 0,8 g/kg telesne mase, data jednokratno koju treba slediti sa najmanje 0,2 g/kg telesne mase svake tri do četiri nedelje.

Doza potrebna da se postigne najniži nivo od 5 do 6 g/L iznosi 0,2 do 0,8 g/kg telesne mase 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 doza poveća i da se teži ka postizanju većih najnižih nivoea.

*Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih profilaktička terapija antibioticima nije dala rezultat;*  
*Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu reagovali na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka;*  
*Kongenitalni AIDS-a sa rekurentnim bakterijskim infekcijama*

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

*Hipogamaglobulinemija kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija*

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

*Primarna imuna trombocitopenija*

Postoje dva alternativna terapijska režima:

- 0,8 do 1 g/kg telesne mase jednom dnevno; ova doza se može ponoviti jedanput u okviru 3 dana.
- 0,4 g/kg telesne mase dnevno tokom dva do pet dana.

Terapija se može ponoviti ako dođe do relapsa.

*Guillain Barré sindrom*

0,4 g/kg telesne mase na dan tokom 5 dana.

### *Kawasaki-jeva bolest*

1,6 do 2,0 g/kg telesne mase treba dati podeljeno u dve doze tokom dva do pet dana, ili 2,0 g/kg telesne mase kao pojedinačnu dozu. Pacijenti treba istovremeno da primaju i acetilsalicilnu kiselinu.

Preporuke za doziranje su date zbirno u sledećoj tabeli:

<b>Indikacija</b>	<b>Doza</b>	<b>Učestalost infuzija</b>
Supstitucionna terapija kod primarne imunodeficijencije	- početna doza: 0,4 do 0,8 g/kg - nakon toga: 0,2 do 0,8 g/kg	Svake 3 do 4 nedelje do postizanja najnižeg nivoa IgG od najmanje 5 do 6 g/L.
Supstitucionna terapija kod sekundarne imunodeficijencije	0,2 do 0,4 g/kg	Svake 3 do 4 nedelje do postizanja najnižeg nivoa IgG od najmanje 5 do 6 g/L.
Kongenitalni AIDS	0,2 do 0,4 g/kg	Svake 3 do 4 nedelje.
Hipoagmaglobulinemija (manje od 4 g/L) kod pacijenata nakon alogene transplantacije hematopoeznih stem ćelija.	0,2 do 0,4 g/kg	Svake 3 do 4 nedelje, do postizanja najnižeg nivoa IgG iznad 5 g/L.
Imunomodulacija: Primarna imuna trombocitopenija	0,8 do 1 g/kg ili 0,4 g/kg dnevno	Prvog dana, moguće ponavljanje za tri dana. Tokom 2 do 5 dana.
<i>Guillain Barré</i> sindrom	0,4 g/kg dnevno	Tokom 5 dana.
<i>Kawasaki-jeva</i> bolest	1,6 do 2 g/kg ili 2 g/kg	U podeljenim dozama tokom 2 do 5 dana zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom.  U jednoj dozi zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom.

### Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (od 0 do 18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih pošto je doziranje za svaku indikaciju izraženo po kilogramu telesne mase i prilagođeno kliničkom ishodu gorepomenutih stanja.

### Način primene

#### **Za intravensku upotrebu.**

Humani normalni imunoglobulin treba da se daje putem intravenske infuzije u inicijalnoj dozi od 0,5 mL/kg/h tokom 30 minuta. Ukoliko se dobro podnosi, (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*), brzina infuzije se može postepeno povećavati do najviše 6 mL/kg/h. Klinički podaci koji su dobijeni od ograničenog broja pacijenata sa PID i ITP takođe ukazuju da odrasli i deca mogu podnositi brzinu infuzije do 8 mL/kg/h.

## 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 antitelima na IgA.

## Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pojedine ozbiljne neželjene reakcije se mogu povezati sa brzinom infuzije. Preporučena brzina infuzije u odeljku *Doziranje i način primene* se mora pažljivo poštovati. Pacijente treba pažljivo pratiti i posmatrati radi utvrđivanja bilo kog simptoma tokom davanja infuzije.

Pojedine neželjene reakcije se mogu javiti češće:

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

Moguće komplikacije se često mogu izbeći ako se obezbedi sledeće:

- da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin sporim injektovanjem leka na početku (0,5 mL/kg/h);
- da su pacijenti pažljivo posmatrani tokom celog perioda infuzije na pojavu bilo kog simptoma. Posebno, pacijente koji prethodno nisu primali humani normalan imunoglobulin, pacijente koji su prebačeni sa drugog i.v.Ig leka, ili kada je prošao dug vremenski period od prethodne infuzije treba pratiti tokom prve infuzije i sat vremena nakon prve infuzije, kako bi se otkrili mogući neželjeni znaci. Sve ostale pacijente treba pratiti najmanje 20 minuta nakon primene.

U slučaju pojave neželjenih reakcija, mora se ili smanjiti brzina primene infuzije ili u potpunosti prekinuti. Neophodna terapija zavisi od prirode i težine neželjene reakcije. U slučaju šoka, treba primeniti standardnu anti-šok terapiju.

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 javiti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

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

Retko, humani normalni imunoglobulin može uzrokovati pad u krvnom pritisku sa anafilaktičkom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su dobro podnosili prethodnu terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinima.

## Tromboembolija

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 koje se smatra da su povezani 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 starije životno doba, hipertenzija, dijabetes melitus i istorija vaskularnog oboljenja ili trombotičkih epizoda, pacijenti sa stečenim ili naslednim trombofiličnim 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 su identifikovani faktori rizika, kao što je postojeća bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus, hipovolemija, prekomerna telesna masa, istovremena primena nefrotoksičnih lekova 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 pomoćne supstance kao što su saharoza, glukoza ili maltoza, broj onih koji sadrže saharozu kao stabilizator je nesrazmerno visok. Kod pacijenata sa rizikom je potrebno razmotriti primenu i.v.Ig lekova koji ne sadrže navedene pomoćne supstance. Lek IQYMUNE ne sadrži saharozu, maltozu niti glukozu.

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

### Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

### Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeleženo je da se sindrom aseptičkog 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 toku nekoliko sati do 2 dana posle lečenja i.v.Ig. Studije cerebrospinalne tečnosti su često pozitivne sa pleocitozom do nekoliko hiljada ćelija po mm<sup>3</sup>, prvenstveno iz granulocitne loze, i povećanim nivoom proteina do nekoliko stotina mg/dL.

Sindrom aseptičnog meningitisa se češće može pojaviti udružen sa visokim dozama (2 g/kg telesne mase) i.v.Ig.

### Hemolitička anemija

Proizvodi i.v.Ig mogu sadržati antitela na krvne grupe koja mogu delovati kao hemolizini i uzrokovati *in vivo* oblaganje eritrocita imunoglobulinom, uzrokujući tako 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*).

### Smanjenje broja neutrofila

Prijavljeno je prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, nakon terapije i.v.Ig. Ovo se tipično javlja nekoliko sati ili dana nakon primene i.v. Ig i prolazi spontano nakon 7 do 14 dana. Studije leka IQYMUNE nisu dovedene u vezu sa povećanim rizikom od pojave infekcija posebno kod pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom.

Trebalo bi imati u vidu moguću pojavu smanjenja broja neutrofila i/ili neutropeniju kod onih koji imaju hroničnu limfocitnu leukemiju, ili multipli mijelom ili su lečeni citotoksičnim hemioterapeuticima.

### Interferencija sa serološkim ispitivanjima

Nakon infuzije 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 infektivni agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme uključuju odabir 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 dobijeni 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 efektivnim za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV i viruse bez omotača kao što su 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 IQYMUNE zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza se odnose i na odrasle i na decu.

## **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 varčele 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.

### Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije se odnose i na odrasle i na decu.

## **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 mleko i mogu da doprinesu zaštiti novorođenčeta od patogena koji imaju put ulaska preko mukoze.

### Fertilitet

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 IQYMUNE.

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, artralgija, hipotenzija i umereni bol u leđima.

Retko, humani normalni imunoglobulini mogu da izazovu iznenadni pad krvnog pritiska, i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kod pacijenata koji nisu pokazivali preosetljivost pri prethodnoj infuziji.

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, duboka venska tromboza.

Za informacije o bezbednosti u vezi sa prenosivim virusnim agensima videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Dve kliničke studije su sprovedene u Evropi sa lekom IQYMUNE:

- Klinička studija sa 62 pacijenta sa PID (od toga 36 odraslih i 26 dece i adolescenata) koji su lečeni do najviše 12 meseci, svake 3 do 4 nedelje. Tokom studije doze su prilagođene svakom pacijentu kako bi se dostigao ciljani najniži nivo IgG preko 6 g/L.
- Klinička studija sa 38 odraslih pacijenata sa ITP lečenih standardnom preporučenom dozom od 1 g/kg telesne mase dnevno tokom dva uzastopna dana.

Ukupno 100 pacijenata je primilo 839 infuzija leka IQYMUNE.

Skoro sva primećene neželjene reakcije su bile blage do umerene.

Tabela ispod je prikazana u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC) i preporučenim terminima.

Učestalost je određena korišćenjem sledećih kriterijuma: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i 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).

U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane po redosledu opadajuće ozbiljnosti. Učestalost neželjenih reakcija koje su prijavljene bar jednom u kliničkim studijama a postoji mogućnost da su u vezi sa lekom IQYMUNE.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost Izračunata na broj infuzija (N = 839 infuzija)
Poremaćaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija	Često
	Leukopenija	Povremeno
	Limfopenija	
	Monocitopenija	
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktoidna reakcija	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Aseptični meningitis	Povremeno

	Vrtoglavica	
Poremećaji oka i labirinta	Vertigo	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Često
	Periferni vaskularni poremećaji	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Povraćanje Bol u trbuhu	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Znojenje Bol kože	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima Artralgija Bol u ekstremitetima Bol u kostima Mišićno-koštani bol u grudima	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija Jeza Umor	Često
	Slabost Bolest slična gripu Osećaj hladnoće Bol na mestu uboda Periferni edemi	Povremeno
Ispitivanja	Smanjen bubrežni klirens kreatinina Povećana vrednost kreatinin u serumu Povećana telesna temperatura	Povremeno
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcije u vezi sa primenom infuzije	Povremeno

#### Pedijatrijska populacija

U studiji PID učestalost, priroda i ozbiljnost neželjenih dejstava se nije razlikovala između 26 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta  $\geq 24$  meseca) i 36 odraslih pacijenata.

#### 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 farmakovigilanciju  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 faks: +381 (0)11 39 51 131  
 veb-sajt: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 i-mejl: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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.

## **Lista pomoćnih supstanci**

Glicin  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije.

## **Inkompatibilnost**

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

## **Rok upotrebe**

2 godine.  
Lek se mora odmah upotrebiti po otvaranju.

## **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.  
U originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

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

## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje:  
50 mL i 100 mL rastvora u bočici (staklo tip I) sa gumenim čepom i kapičom (aluminijum) i poklopcem (polipropilen).  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

## **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji bi trebalo odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek bi trebalo da bude na sobnoj ili telesnoj temperaturi pre upotrebe.

Rastvor bi trebalo da bude providan ili blago opalescentan, bez boje do svetlo braon. Rastvori koji su zamućeni ili imaju talog se ne smeju koristiti.

Jednom otvoreno pakovanje pod aseptičnim uslovima, mora se upotrebiti odmah.

Pošto rastvor ne sadrži konzervanse, IQYMUNE bi trebalo ubrizgati što je pre moguće i isključivo koristiti jednokratno.

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