

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ig Vena 50 mg/mL rastvor za infuziju

INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani normalni imunoglobulin (IVIg)

Jedan mililitar rastvora sadrži:

Humani normalni imunoglobulin 50 mg
(čistoće od najmanje 95% IgG).

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%

Maksimalan sadržaj IgA je 50 mikrograma/mL.

Lek je proizveden iz humane plazme donora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora sadrži 100 mg maltoze.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Rastvor je bistar do blago opalescentan i bezbojan do bleđožut.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) sa oštećenom produkcijom antitela
- Sekundarne imunodeficijencije (SID) kod pacijenata koji boluju od teških oblika ili recidivnih infekcija, kod kojih antibiotska terapija nije efikasna i kod kojih je ili **dokazano neuspešno stvaranje specifičnih antitela (PSAF – proven specific antibody failure)*** ili je nivo IgG u serumu <4 g/L

* PSAF = neuspeh dostizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG antitela na pneumokokni polisaharid i polipeptidni antigen vakcina

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

- Primarne imunske trombocitopenije (ITP) kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita
- *Guillain Barré* sindroma
- *Kawasaki* bolesti (uz istovremenu upotrebu acetilsalicilne kiseline, videti odeljak 4.2).
- Hronične inflamatorne demijelinizirajuća poliradikuloneuropatije (CIDP)
- Multifokalne motorne neuropatije (MMN)

4.2. Doziranje i način primene

Supstitucionna terapija treba da se započne i sprovodi pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju imunodeficijencija.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

Dozu je potrebno individualno odrediti za svakog pacijenta u zavisnosti od kliničkog odgovora. Doza zasnovana na telesnoj masi može da zahteva prilagođavanje kod pacijenata sa nedovoljnom ili prekomernom telesnom masom.

Dalje navedeni režimi doziranja su dati kao smernice.

Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije

Režim doziranja treba da postigne koncentraciju IgG (izmeren pre sledeće infuzije) od najmanje 6 g/L ili unutar normalnog referentnog raspona za starosnu populaciju. Potrebno je tri do šest meseci od početka terapije da se uspostavi ravnoteža (stanje dinamičke ravnoteže koncentracije IgG). Preporučena početna doza je 0,4-0,8 g/kg data odjednom, a zatim najmanje 0,2 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Doza potrebna da se dostigne najniža koncentracija IgG od 6 g/L kreće se u rasponu 0,2-0,8 g/kg mesečno. Interval doziranja nakon postizanja stanja ravnoteže varira od 3 do 4 nedelje.

Najniže koncentracije IgG potrebno je meriti i proceniti u odnosu na incidencu infekcije. Da bi se smanjila učestalost javljanja bakterijskih infekcija, može biti potrebno da se doza poveća i da se teži ka postizanju većih najnižih koncentracija.

Sekundarne imunodeficijencije (definisane u odeljku 4.1)

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

Najniže koncentracije IgG potrebno je meriti i proceniti u odnosu na incidencu infekcije. Dozu je potrebno prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija, te kod pacijenata sa perzistentnim infekcijama može biti potrebno povećati dozu, a o smanjenju doze može se razmišljati kada pacijent bude bez infekcije.

Primarna imunska trombocitopenija

Postoje dva alternativna režima doziranja:

- 0,8-1 g/kg prvog dana; ova doza se može ponoviti jednom unutar 3 dana
- 0,4 g/kg dnevno tokom dva do pet dana

Terapija se može ponoviti ako se javi relaps.

Guillain Barré sindrom

- 0,4 g/kg dnevno u toku 5 dana (terapija se može ponoviti u slučaju relapsa).

Kawasaki bolest

- 2,0 g/kg treba primenjivati kao pojedinačnu dozu. Pacijenti treba istovremeno da primaju i acetilsalicilnu kiselinu.

Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)

Početna doza: 2g/kg podeljeno tokom 2-5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1g/kg tokom 1-2 uzastopna dana svake 3 nedelje.

Efikasnost lečenja treba proceniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski efekat ne primeti nakon 6 meseci, lečenje bi trebalo prekinuti.

Ako je lečenje efikasno, dužinu trajanja lečenja određuje lekar po sopstvenoj proceni, u zavisnosti od odgovora pacijenta na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmak između primene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom toku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Početna doza: 2g/kg podeljeno tokom 2-5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1 g/kg svake 2 do 4 nedelje ili 2 g/kg svakih 4 do 8 nedelja.

Efikasnost lečenja treba proceniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski efekat ne primeti nakon 6 meseci, lečenje se mora prekinuti.

Ako je lečenje efikasno, dužinu trajanja lečenja određuje lekar prema sopstvenoj proceni, u zavisnosti od odgovora pacijenta na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmak između primene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom toku bolesti.

Preporuke doziranja sažete su u sledećoj tabeli:

Indikacije	Doze	Učestalost infuzije
Supstitucionna terapija		
Sindrom primarne imunodeficijencije	početna doza: 0,4-0,8 g/kg doza održavanja: 0,2-0,8 g/kg	svake 3 - 4 nedelje
Sekundarne imunodeficijencije (definisane u odeljku 4.1.)	0,2-0,4 g/kg	svake 3 - 4 nedelje
Imunomodulacija		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8 - 1 g/kg ili 0,4 g/kg dnevno	prvog dana; moguće je ponoviti dozu jednom u tri dana tokom 2 - 5 dana
<i>Guillain Barré</i> sindrom	0,4 g/kg dnevno	tokom 5 dana
<i>Kawasaki</i> bolest	2 g/kg	u pojedinačnoj dozi uz istovremenu primenu acetilsalicilne kiseline
Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)	početna doza: 2 g/kg doza održavanja: 1 g/kg	u podeljenim dozama tokom 2 - 5 dana svake 3 nedelje tokom 1 - 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	početna doza: 2 g/kg doza održavanja: 1 g/kg ili 2g/kg	tokom 2 - 5 uzastopnih dana svake 2 - 4 nedelje svakih 4 - 8 nedelja tokom 2 - 5 uzastopnih dana

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) nije različito od doziranja kod odraslih, s tim što su doze date po kilogramu telesne mase za određene indikacije i prilagođene kliničkom odgovoru gore navedenih stanja.

CIDP

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

Oštećenje funkcije jetre

Nema dokaza o potrebi prilagođavanja doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indikivano, videti odeljak 4.4.

Stariji

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indikivano, videti odeljak 4.4.

Način primene

Za intravensku primenu.

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. Videti odeljak 4.4. U slučaju pojave neželjenih reakcija potrebno je smanjiti brzinu primene ili prekinuti infuziju. Ako je podnošljivost dobra brzina infuzije se može postepeno povećavati do maksimalno 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 6.6.

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).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu (humani imunoglobulini) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljke 4.4 i 6.1).

Pacijenti sa selektivnom imunodeficijencijom IgA koji su razvili antitela na IgA, jer primena leka koji sadrži IgA može uzrokovati anafilaksu.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka mora biti jasno zabeležen.

Mere opreza

Određene komplikacije se često mogu izbeći ukoliko se:

- utvrdi da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin tako što će se prvo početi sa sporim ubrizgavanjem leka (brzina infuzije 0,46 - 0,92 mL/kg/h)
- obezbediti da se pacijenti pažljivo prate u slučaju pojave bilo kojih simptoma tokom infuzije. Naročito pacijenti koji prvi put primaju humani normalni imunoglobulin, pacijenti koji su pre koristili humani normalni imunoglobulin (drugog proizvođača) ili kod onih pacijenata kod kojih je protekao dug period od prethodne infuzije, treba da se prate u bolnici za vreme prve infuzije, kao i za vreme prvog sata posle prve infuzije da bi se detektovali potencijalni neželjeni znaci. Svi ostali pacijenti treba da se prate najmanje 20 minuta posle primene infuzije.

Kod svih pacijenata, primena IVIg zahteva:

- odgovarajuću hidrataciju pre započinjanja infuzije IVIg
- praćenje količine izlučenog urina
- praćenje koncentracije kreatinina u serumu
- izbegavanje istovremene upotrebe diuretika Henleove petlje (videti odeljak 4.5).

U slučaju pojave neželjenih reakcija, mora se ili smanjiti brzina primene infuzije ili u potpunosti prekinuti. Zahtevana terapija zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjene reakcije.

Reakcija na infuziju

Određene neželjene reakcije (npr. glavobolja, crvenilo, drhtavica, mijalgija, vizing, tahikardija, bol u donjem delu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane sa brzinom infuzije. Potrebno je pažljivo slediti upustvo o preporučenoj brzini infuzije navedene u odeljku 4.2. Pacijente je potrebno pažljivo nadgledati i pratiti sve vreme tokom primene infuzije zbog moguće pojave simptoma.

Neželjene reakcije se mogu češće javiti:

- kod pacijenata koji humani normalni imunoglobulin primaju po prvi put ili, u retkim slučajevima, kada je jedan humani normalni imunoglobulin zamenjen drugim ili kada postoji duži vremenski period od prethodne infuzije
- kod pacijenata sa nelečenom infekcijom ili postojećim hroničnim zapaljenjem.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti su retke.

Anafilaksa se može razviti kod pacijenata:

- koji imaju anti-IgA antitela, ali se njihov nivo ne može utvrditi, jer je prenizak
- koji su dobro podneli prethodnu terapiju normalnim humanim imunoglobulinom.

U slučaju šoka mora se primeniti standardni medicinski postupak lečenja.

Tromboembolizam

Postoje klinički dokazi povezanosti između primene IVIg i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), plućna embolija i tromboza dubokih vena, za šta se pretpostavlja da su povezani sa relativnim povećanjem viskoziteta krvi usled velikog priliva imunoglobulina kod pacijenata sa rizikom. Treba biti oprezan pri propisivanju i primeni IVIg kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom i kod pacijenata koji već prethodno imaju faktore rizika za

trombotične događaje (starije osobe, hipertenziju, dijabetes mellitus, istoriju vaskularnih bolesti ili trombotične epizode, stečene ili nasleđene tromboembolijske poremećaje, duži period imobilizacije, ozbiljnu hipovolemiju ili bolesti sa povećanim viskozitetom krvi).

Kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih neželjene reakcije, IVIg treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije i u najnižoj primenljivoj dozi.

Akutna insuficijencija bubrega

Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su primali IVIg terapiju. Kod većine su identifikovani faktori rizika kao što je ranije postojanje bubrežne insuficijencije, dijabetes mellitus, hipovolemija, prekomerna telesna masa, istovremena primena nefrotoksičnih lekova ili starost iznad 65 godina.

Pre infuzije IVIg potrebno je proveriti parametre funkcije bubrega, naročito kod pacijenata za koje se smatra da mogu imati povećan rizik za razvoj akutne bubrežne insuficijencije, te njihovo određivanje ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, IVIg treba primeniti minimalnom brzinom infuzije i u najmanjoj mogućoj dozi. U slučaju oštećenja bubrega, treba razmotriti prekid IVIg terapije.

Iako su zabeleženi slučajevi poremećaja funkcije bubrega i akutne bubrežne insuficijencije povezani s primenom brojnih registrovanih IVIg lekova koji sadrže saharozu, glukozu ili maltozu kao pomoćne supstance, oni koji sadrže saharozu kao stabilizator čine disproporcionalno veći deo od ukupnog broja slučajeva. Kod pacijenata sa rizikom treba razmotriti upotrebu IVIg lekova koji ne sadrže saharozu. Lek Ig Vena sadrži maltozu (videti deo *Pomoćne supstance*).

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeleženo je javljanje sindroma aseptičnog meningitisa povezanog sa terapijom IVIg. Sindrom obično počinje u roku od nekoliko sati do 2 dana nakon IVIg terapije. Analiza cerebrospinalne tečnosti često je pozitivna na pleocitozu i do nekoliko hiljada ćelija po mm³, uglavnom iz granulocitne serije i pokazuje povećan nivo proteina i do nekoliko stotina mg/dL.

AMS se može javiti češće pri primeni visokih doza (2 g/kg) u IVIg terapiji.

Pacijenti kod kojih su se pojavili takvi znaci i simptomi, moraju se podvrgnuti detaljnom neurološkom pregledu, uključujući analizu cerebrospinalne tečnosti, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid IVIg lečenja rezultirao je remisijom AMS-a nakon nekoliko dana, bez posledica.

Hemolitična anemija

IVIg lekovi mogu da sadrže antitela na krvne grupe koji mogu da deluju kao hemolizini i indukovati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih zrnaca imunoglobulinima, prouzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko hemolizu. Hemolitična anemija se može razviti posle IVIg terapije usled poboljšane sekvestracije crvenih krvnih zrnaca (RBC). Pacijente koji primaju IVIg treba pratiti kako bi se otkrili klinički znakovi i simptomi hemolize (videti odeljak 4.8).

Neutropenija/Leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, zabeležene su nakon IVIg lečenja. Ovo se obično dešava nakon nekoliko sati ili dana nakon primene IVIg i spontano prolazi nakon 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano sa transfuzijom (TRALI)

Kod pacijenata koji su primali IVIg zabeleženi su slučajevi akutnog ne-kardiogenog edema pluća (akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom, eng. *transfusion related acute lung injury* - TRALI). TRALI karakteriše teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, povišena telesna temperatura i hipotenzija. Simptomi se tipično razvijaju tokom ili u roku od 6 sati od primene transfuzije, često u roku od 1-2 sata. Stoga se pacijenti koji su primili IVIg moraju nadgledati i infuzija IVIg se mora odmah prekinuti u slučaju pojave plućnih neželjenih reakcija. TRALI može biti životno ugrožavajuće stanje koje zahteva hitno lečenje u jedinici intenzivne nege.

Interferencija sa serološkim ispitivanjima

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

Pasivan prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D, može da interferira sa nekim serološkim testovima za antitela crvenih krvnih zrnaca, na primer 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 virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i za viruse bez omotača kao što je hepatitis A virus (HAV).

Mere koje se preduzimaju se smatraju ograničeno efikasnim protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19.

Klinička iskustva međutim govore o izostanku prenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima, a takođe se pretpostavlja da sadržaj antitela značajno doprinosi bezbednosti od prenosa uzročnika virusnih bolesti.

Izrazito se preporučuje da se svaki put kada se lek Ig Vena primeni nekom pacijent, zabeleži naziv 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 leka Ig Vena. Ovi događaji su obično blagi i prolazni, bez kliničkih znakova.

Pomoćne supstance

Maltoza

Ig Vena kao pomoćnu supstancu sadrži 100 mg maltoze po mililitru.

Interferenca maltoze u krvi i testa za određivanja glukoze 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 4.5. Za akutnu bubrežnu insuficijenciju videti iznad.

U renalnim tubulima, maltoza se 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 pozitivniom testom glukoze u urinu.

Sadržaj natrijuma

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može da umanja efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina, kao što su vakcine protiv morbila, rubele, zauški i ovčijih boginja, u periodu najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka mora da prođe period od 3 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.

Diuretici Henleove petlje

Izbegavati istovremenu primenu sa diureticima Henleove petlje.

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 Ig Vena 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 Ig Vena 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 odgovarajući 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka u trudnoći nije ustanovljena u kontrolisanim kliničkim studijama i zato ga treba davati uz oprez trudnicama i dojiljama. Pokazano je da IVIg lekovi prolaze kroz placentu, povećano tokom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na tok trudnoće ili na fetus i novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko. Ne očekuju se štetni efekti na dojenje novorođenčad/odojčad.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti umanjena zbog pojedinih neželjenih reakcija koje su povezane sa lekom Ig Vena. 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

Kod humanih normalnih imunoglobulina primećene su sledeće neželjene reakcije (po opadajućoj učestalosti) (videti takođe odeljak 4.4.):

- drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgiya, hipotenzija i umeren bol u donjem delu leđa
- reverzibilna hemolitička reakcija; posebno kod pacijenata koji imaju krvnu grupu A, B, i AB (retko) hemolitička anemija koja zahteva transfuziju
- (retko) iznenadni pad krvnog pritiska, i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kod pacijenata koji nisu pokazivali preosetljivost pri prethodnoj infuziji
- (retko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus - učestalost nepoznata)
- (veoma retko) tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, šlog, plućna embolija, duboka venska tromboza
- slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa

- slučajevi porasta koncentracije serumskog kreatinina i/ili slučajevi akutne bubrežne insuficijencije
- slučajevi akutnog oštećenja funkcije pluća uzrokovanog transfuzijom (TRALI)

Bezbednost leka Ig Vena je procenjivana u četiri kliničke studije u kojima je primenjeno 1189 infuzija. CIDP studija uključila je 24 pacijenta sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP) koji su primali lek Ig Vena, sa 840 ukupno primenjenjih infuzija. U PID studiji, 16 pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (PID) bilo je uključeno u studiju, sa ukupno 145 primljenih infuzija. ITP studija uključila je 15 ispitanika sa idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP) pri čemu je primenjeno ukupno 80 infuzija. U ID/ITP studiji bila su uključena 43 pacijenta sa ili imunodeficijencijom (ID) ili ITP, pri čemu je primenjeno ukupno 124 infuzije.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela u nastavku prikazana je u skladu sa MedDRA klasama sistema organa (SOC) i terminologijom.

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije poreklom iz kliničkih studija, a Tabela 2 prikazuje neželjene reakcije poreklom iz iskustva nakon stavljanja leka na tržište.

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 se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Neželjene reakcije poreklom iz iskustva nakon stavljanja leka na tržište navedene su sa nepoznatom učestalošću ispoljavanja, kako je prijavljivanje neželjenih reakcija na lek u prometu dobrovoljno i iz populacije neizvesne veličine, te nije moguće pouzdano proceniti učestalost ovih reakcija.

Izvor baze podataka o bezbednosti (npr. iz kliničkih ispitivanja, postmarketinških studija bezbednosti i/ili spontanog prijavljivanja)

Tabela 1 Učestalost neželjenih reakcija iz kliničkih studija			
MedDRA klasa sistema organa (SOC)	Neželjena reakcija	Učestalost po pacijentu	Učestalost po infuziji
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, somnolencija	često	retko
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	često	retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima	često	povremeno
	mialgija	često	retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija, umor, pireksija	često	retko

Tabela 2 Postmarketinške neželjene reakcije			
MedDRA klasa sistema organa (SOC)	Neželjena reakcija	Učestalost po pacijentu	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	aseptični meningitis	nepoznato	nepoznato

Poremećaji krvi i limfnog sistema	hemoliza, hemolitička anemija	nepoznato	nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	anafilaktički šok, preosetljivost	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije	nepoznato	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	cerebrovaskuladni insult, glavobolja, vrtoglavica, tremor, parestezija	nepoznato	nepoznato
Kardiološki poremećaji	infarkt miokarda, cijanoza, tahikardija, bradikardija, palpitacija	nepoznato	nepoznato
Vaskularni poremećaji	duboka venska tromboza, embolija, hipotenzija, hipertenzija, bledilo	nepoznato	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	plućna embolija, plućni edem, bronhospazam, dispneja, kašalj	nepoznato	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje, dijareja, mučnina, bol u truhu	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem, urtikarija, eritem, dermatitis, osip, pruritis, ekcem, hiperhidroza	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima, mijalgija, bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost	nepoznato	nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	akutna bubrežna insuficijencija	nepoznato	nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	flebitis na mestu ubrizgavanja, pireksija, peckanje, bol u grudima, edem lica, malaksalost	nepoznato	nepoznato
Ispitivanja	smanjenje krvnog pritiska, povećanje koncentracije kreatinina u krvi	nepoznato	nepoznato

Za bezbednost u pogledu prenosivih infektivnih agenasa, videti odeljak 4.4.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece očekuje se da su isti kao kod odraslih. Prolazna glukozurija je uočena nakon primene leka Ig Vena kod pedijatrijskih pacijenata. Ovakav događaj može biti usled prisustva maltoze u sastavu leka Ig Vena, kao i različitog kapaciteta renalnih tubula da reapsorbuju glukozu, kako je ovo mehanizam zavisano 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

4.9. Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tečnošću i hiperviskoziteta, naročito kod pacijenata sa rizikom, uključujući starije pacijente ili pacijente sa oštećenom funkcijom srca ili bubrega (videti odeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: J06BA02

Humani normalni imunoglobulin većinom sadrži imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agenasa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se dobija iz sveukupno prikupljene („pool“-a) plazme od ne manje od 1000 donacija. Raspodela potklasa imunoglobulina G je približno proporcionalna onoj u nativnoj humanoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog leka mogu da povrate abnormalno niske koncentracije imunoglobulina G do normalnih koncentracija.

Mehanizam dejstva, osim u indikaciji supstitucione terapije, nije u potpunosti razjašnjen.

Klinička efikasnost i bezbednost

Četiri kliničke studije su sprovedene sa lekom Ig Vena: tri studije o efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (PID), idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP), i hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP) i jedna studija o bezbednosti i podnošljivosti leka Ig Vena sa višim brzinama infuzije kod pacijenata sa imunodeficijencijom (ID) ili ITP.

Prospektivna, otvorena studija faze III, kod pacijenata sa sindromom primarne imunodeficijencije (KB028) ispitivala je farmakokinetički profil leka Ig Vena kao primarni parametar praćenja. Sekundarni parametri praćenja bili su terapijska efikasnost u pogledu profilakse epizoda infekcije i bezbednost u pogledu kratkoročne podnošljivosti. Petnaest pacijenata od 16 uključenih, starosti 28-60 godina su procenjivani radi efikasnosti i tretirani su tokom 24 nedelje lekom Ig Vena (ukupno 140 infuzija). Farmakokinetički profil leka Ig Vena pokazao je da je terminalno poluvreme eliminacije u skladu sa podacima prijavljenim u literaturi, odnosno 26,4 dana.

Jedan pacijent razvio je pneumoniju nakon 18 nedelja terapije lekom Ig Vena, ali ovaj pacijent je takođe bolovao od teške pulmonalne infekcije u prethodnih 10 godina. Kod pacijenata uključenih u studiju nisu bile prijavljene ozbiljne infekcije.

Podaci dobijeni u KB028 studiji ukazuju da je lek Ig Vena bezbedan i efikasan za lečenje sindroma primarne imunodeficijencije.

Studija ITP (KB027) bila je prospektivna, otvorena studija faze III za procenu efikasnosti i podnošljivosti leka Ig Vena kod odraslih pacijenata sa idiopatskom trombocitopenijskom purpurom. Primarni parametar

praćenja u studiji bila je procena povećanja broja trombocita. Sekundarni parametri praćenja bili su redukcija hemoragijskih događaja, trajanje odgovora trombocita i incidenca neželjenih dejstava. Petnaest pacijenata primilo je ukupnu dozu od 2 g/kg pojedinačno, podeljeno u infuzije od 400 mg/kg dnevno tokom 5 uzastopnih dana. Drugi ciklus od 2 g/kg dat je jednom pacijentu u toku prvih 14 dana. Ukupno je primenjeno 80 infuzija.

Svi uključeni pacijenti postigli su broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$, izuzev jednog pacijeta koji je primio drugi ciklus terapije, ali nije postigao ciljani broj trombocita (stopa odgovora 93,3%, 90% interval pouzdanosti 68,1 to 99,8). Nije bilo prijava neželjenih događaja.

Rezultati prikupljeni u KB027 studiji pružaju dokaze o podnošljivosti i terapijskoj efikasnosti leka Ig Vena kod pacijenata sa ITP.

U fazi III studije KB057 o podnošljivosti i bezbednosti leka Ig Vena pri većim brzinama infuzije bila su uključena 43 odrasla pacijenta. 38 ID i 5 ITP pacijenata primilo je lek Ig Vena u odobrenim dozama u skladu sa navedenim indikacijama.

Tridesetsedam pacijenata sa ID posmatrani su na 3 infuzije i 1 ID pacijent na 2 infuzije. Četiri pacijenta sa ITP primilo je svoju planiranu dozu tokom dve dnevne infuzije, dok je jednom pacijentu primenjivana infuzija tokom 3 dana (ukupno 124 infuzije).

Prilikom infuzije 2, kod 28 pacijenata od ukupno 43, primenjena je maksimalna brzina infuzije od 8 mL/kg/h; kod 13 od 43 pacijenata postignuta je samo maksimalna brzina od 6 mL/kg/h, jer se njihova infuzija završila pre nego što su mogli da budu prebačeni na sledeću veću brzinu infuzije. Tokom kliničkih ispitivanja, dva pacijenta nisu dostigla brzinu od 8 mL/kg/h, jer su razvili 3 neželjena događaja tokom infuzije na nižim brzinama.

Rezultati prikupljeni u ovoj studiji pokazuju da lek Ig Vena primenjen na većim brzinama infuzije dobro podnose pacijenti sa ID kao i oni sa ITP i da brzina infuzije može da se poveća do maksimalno 6 mL/kg/h i, kod ograničenog broja pacijenata, do 8 mL/kg/h.

Neželjene reakcije prijavljene su kod manje od 10% pacijenata sa ID i bile su uglavnom vezane za primenu IVIg (na primer pireksija, bol u leđima, mialgija, astenija, pospanost i umor).

Ozbiljne neželjene reakcije nisu bile prijavljene, kao ni reakcije na mestu primene.

Klinička studija sprovedena sa lekom Ig Vena na pacijentima sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP)

Dvostruko slepa kontrolisana studija faze III o podnošljivosti i efikasnosti dugoročnog lečenja visokim dozama intravenskih imunoglobulina u odnosu na visoke doze intravenski primenjenog metilprednizolona (IVMP) u CIDP (KB034) sprovedena je kod 46 odraslih pacijenata, randomizovanih da primaju ili lek Ig Vena (doziranje: 2 g/kg/mesec u 4 uzastopna dana za šest meseci) ili IVMP (doziranje: 2 g/mesec u 4 uzastopna dana tokom 6 meseci).

Deset od 21 pacijenta tretiranih IVMP (47,6%) završilo je studiju nakon 6 meseci u poređenju sa 21/24 pacijenata na Ig Vena (87,5%) ($p=0,0085$). Kumulativna verovatnoća prekida lečenja je bila značajno viša za IVMP nego za lek Ig Vena nakon 15 dana, 2 meseca i 6 meseci. Od 11 pacijenata koji su prekinuli terapiju IVMP, osam je postupilo tako usled progresivnog pogoršanja nakon početka lečenja (5 pacijenata) ili izostanka poboljšanja nakon dva ciklusa terapije (3 pacijenta), dok je jedan imao neželjene događaje (gastritis) (9,1%), a dva su se dobrovoljno povukla (18,2%). Tri pacijenta prekinula su primenu

leka Ig Vena zbog progresivnog pogoršanja nakon započinjanja terapije (dva pacijenta), ili odsustva poboljšanja nakon dva ciklusa terapije (jedan pacijent). Svi pacijenti sa pogoršanjem ili bez poboljšanja nakon IVMP ili IVIg prebačeni su na alternativnu terapiju dok su tri pacijenta koja su prekinula IVMP usled neželjenih događaja ili dobrovoljnog napuštanja nakon IVMP odbila dalju terapiju.

Rezultati vezani za sekundarne parametre praćenja ishoda sumirani su u Tabeli u nastavku (statistički značajne razlike prikazane su u podebljanim fontom).

Sekundarni parametri praćenja ishoda	Popupacija predviđena za lečenje (engl. intention to treat population, ITT)			Populacija po protokolu (engl. per protocol population, PP)		
	Ig Vena 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost	Ig Vena 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost
Stopa relapsa*	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	0,0317
MRC skor [delta (p-vrednost)]	+4,7 (0,0078)	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 (0,0469)	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (p-vrednost)	0,0004	0,1877	0,3444	0,0057	0,2622	0,9065
Skor osetljivosti na vibracije – desni medijalni maleolus (p-vrednost)	<0,0001	0,6515	0,0380	0,0009	0,2160	0,4051
Snaga desne pesnice [delta (p-vrednost)]	+19,4 (0,0005)	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 (0,0044)	+14,7 (0,0156)	0,5012
Snaga leve pesnice [delta (p-vrednost)]	+16,9 (0,0011)	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 (0,0014)	+10,5 (0,0156)	0,3330
Vreme na 10 metara [delta (p-vrednost)]	-3,2 (0,0025)	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 (0,0043)	-2,0 (0,4453)	0,2899
ONLS skala (p-vrednost)	0,0006	0,0876	0,4030	0,0033	0,0661	0,8884
Rankinova skala (p-vrednost)	0,0006	0,0220	0,3542	0,0132	0,2543	0,8360
Roterdamska skala [delta (p-vrednost)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,03042)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 kvalitet života	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

*ITT: tokom celokupne studije (12 meseci); PP: faza praćenja (6 meseci)

Pedijatrijska populacija

Publikovani podaci studija efikasnosti i bezbednosti nisu ukazali na velike razlike između odraslih i dece koji pate od istih poremećaja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Humani normalni imunoglobulin je trenutno i kompletno bioraspoloživ u cirkulaciji primaoca nakon intravenske primene. Raspodela je relativno brza između plazme i ekstravaskularne tečnosti, nakon oko 3-5 dana se postiže ekvilibrijum između intra- i ekstravaskularnog odeljka.

Humani normalni imunoglobulin ima poluvreme eliminacije od oko 26 dana. Poluvreme eliminacije može da varira od pacijenta do pacijenta, naročito kod primarne imunodeficijencije.

IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

Pedijatrijska populacija

Publikovani podaci farmakokinetičkih studija nisu ukazali na velike razlike između odraslih i dece koji pate od istih poremećaja.

Nema podataka o farmakokinetičkim osobinama kod pedijatrijskih pacijenata sa CIPD.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su prirodni konstituenti ljudskog tela. Štaviše, kako primena imunoglobulina u studijama na životinjama može dovesti do stvaranja antitela, pretklinički podaci su ograničeni. Ipak, ograničen broj studija na životinjama nije pokazao poseban rizik po ljude, bazirano na studijama akutne i subakutne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Maltoza.

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, niti sa bilo kojim drugim IVIg proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja, sadržaj pakovanja treba odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

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.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ig Vena 20 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 20 mL, sa gumenim zaptivačem od halobutil gume

Ig Vena 50 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 50 mL, sa gumenim zaptivačem od halobutil gume + držač

Ig Vena 100 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 100 mL, sa gumenim zaptivačem od halobutil gume + držač

Ig Vena 200 mL: 1 staklena bočica od neutralnog stakla (tip I) od 200 mL, sa gumenim zaptivačem od halobutil gume + držač

6.6. 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 замуćeni ili sadrže talog.

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

Uputstvo za upotrebu držača:



1. Početni status bočice sa nalepnicom
2. Okrenite bočicu naopako
3. Formirajte držač tako da ga uhvatite i odvojite od nalepnice
4. Obesite bočicu o stalak za infuziju

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

7. NOSILAC DOZVOLE

MAGNA PHARMACIA DOO BEOGRAD, Beograd-Novi Beograd, Milutina Milankovica 7b

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

Ig Vena 50 mg/mL rastvor za infuziju	1 x 20 mL: 515-01-00964-22-001
Ig Vena 50 mg/mL rastvor za infuziju	1 x 50 mL: 515-01-00965-22-001
Ig Vena 50 mg/mL rastvor za infuziju	1 x 100 mL: 515-01-00966-22-001
Ig Vena 50 mg/mL rastvor za infuziju	1 x 200 mL: 515-01-00967-22-001

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

Datum prve dozvole: 08.09.2017.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.