

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu (i.v.Ig).

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

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

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

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

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

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

IgG1 62,1%

IgG2 34,8%

IgG3 2,5%

IgG4 0,6%

Maksimalna količina IgA je 50 mikrograma/mL.

Proizvedeno iz plazme humanih donora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora sadrži 100 mg maltoze.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar do slabo opalesentan rastvor, bezbojan do bledožut.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

- Sindroma primarne imunodeficijencije sa oštećenom produkcijom antitela (videti odeljak 4.4).
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih se profilaktička terapija antibioticima pokazala neuspešnom.
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu razvili odgovor na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka.

- Hipogamaglobulinemije kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT)
- Kongenitalnog AIDS-a sa rekurentnim bakterijskim infekcijama.

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Supsticiona terapija treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacija.

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:

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

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

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

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

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

Hipogamaglobulinemija kod pacijenata posle alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija

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

Idiopatska trombocitopenijska purpura

Postoje dva alternativna režima doziranja:

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

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

Terapija se može ponoviti ukoliko nastupi relaps.

Guillain Barré sindrom

0,4 g/kg dnevno tokom 5 dana.

Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP)

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

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

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

Kawasak-ijeva bolest

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

Preporuke za doziranje su date zbirno u sledećoj tabeli:

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

*Doza je zasnovana na dozi korišćenoj u kliničkoj studiji sa Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion (videti odeljak 5.1)

Stariji pacijenti

Iskustva kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničena.

Pedijatrijska populacija

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

CIDP

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

Način primene:

Za intravensku upotrebu.

Humani normalni imunoglobulin treba da se primeni putem intravenske infuzije inicijalnom brzinom od 0,46 -0,92 mL/kg/h (10 -20 kapi u minutu) tokom 20-30 minuta. Ukoliko se dobro podnosi, (videti odeljak 4.4), brzina primene može se postepeno povećavati do najviše 1,85 mL/kg/h (40 kapi/minut).

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

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

Videti takođe odeljak 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 ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. (videti odeljak 4.4).

Preosetljivost na humane imunoglobuline, posebno kada pacijent ima antitela protiv IgA.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mere opreza

Ovaj lek sadrži 100 mg maltoze po mililitru kao pomoćnu supstancu. Interferenca maltoze i testa za određivanja glukoze u krvi može da rezultira lažno pozitivnim rezultatima glukoze što posledično može dovesti do neodgovarajuće primene insulina i životno-ugrožavajuće hipoglikemije i smrti. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu ostati nelečeni ukoliko je hipoglikemijski status maskiran lažno povišenim rezultatima glukoze. Za više podataka, videti odeljak 4.5. Za akutnu bubrežnu insuficijenciju videti u nastavku.

Određene ozbiljne neželjene reakcije mogu biti vezane za brzinu infuzije. Preporučena brzina primene infuzije data u odeljku 4.2 mora biti precizno praćena. Pacijenti moraju biti pažljivo praćeni i posmatrani zbog mogućnosti pojave bilo kog simptoma tokom davanja infuzije.

Određene neželjene reakcije se mogu češće javiti:

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

Moguće komplikacije se često mogu izbeći ako se obezbedi sledeće:

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

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

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

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

Preosetljivost

Prave reakcije preosetljivosti su retke. One se mogu pojaviti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

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

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

Tromboembolizam

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

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

Akutna bubrežna insuficijencija

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

U slučaju oštećenja renalne funkcije treba razmotriti prekid primene i.v.Ig. Iako su ovi izveštaji o disfunkciji bubrega i akutnoj bubrežnoj insuficijenciji bili povezivani sa upotrebom mnogih licenciranih i.v.Ig proizvoda, koji sadrže različite pomoćne supstance kao što su saharoza, glukoza ili maltoza, broj onih koji sadrže saharozu kao stabilizator je nesrazmerno visok. Kod pacijenata sa rizikom treba razmatrati upotrebu i.v.Ig lekova koji ne sadrže navedene pomoćne supstance. Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion sadrži maltozu (videti pomoćne supstance gore).

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

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

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

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

Hemolitička anemija

Proizvodi i.v.Ig mogu sadržati antitela na krvne grupe koji mogu delovati kao hemolizini i indukovati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih ćelija imunoglobulinima, prouzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko, hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti sledstveno terapiji sa i.v.Ig usled povećane sekvestracije eritrocita. Pacijente koji primaju i.v.Ig treba pratiti kako bi se otkrili klinički znakovi i simptomi hemolize (videti odeljak 4.8).

Interferenca sa serološkim testovima

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

Prenosivi agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija usled upotrebe lekova proizvedenih od humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

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

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

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

Strogo se preporučuje se da se pri svakoj primeni leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

Pedijatrijska populacija

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

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

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

Test određivanja glukoze u krvi

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

Informacije o proizvodu vezane za sistem testiranja glukoze u krvi, uključujući i test-trake, treba pažljivo proučiti kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajuć za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu. U slučaju bilo kakve nedoumice, treba se obratiti proizvođaču test sistema kako bi se utvrdilo da li je sistem odgovarajući za upotrebu kod parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu.

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. 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 prouzrokovati iznenadni pad krvnog pritiska i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada pacijent nije pokazao preosetljivost kod prethodne primene.

Slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa i retki slučajevi prolaznih kožnih manifestacija, primećeni su kod primene humanih normalnih imunoglobulina. Reverzibilne hemolitičke reakcije su primećene kod pacijenata, naročito kod onih sa krvnim grupama A, B i AB. Retko, nakon primene terapije sa visokim dozama i.v.Ig, može doći do hemolitičke anemije koja zahteva transfuziju (videti odeljak 4.4).

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

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

Bezbednost leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion je procenjivana u četiri kliničke studije u kojima je primenjeno 1189 infuzija. Studija CIDP uključila je 24 pacijenta sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (CIDP) koji su primali Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, sa 840 ukupno primenjenih infuzija. U PID studiji, 16 pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (PID) je bilo uključeno u studiju sa ukupno 145 primljenih infuzija. ITP studija uključila je 15 učesnika sa idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP) pri čemu je primenjeno ukupno 80 infuzija. U ID/ITP studiji, 43 pacijenata sa ili imunodeficijencijom (ID) ili ITP je bilo uključeno sa 124 ukupno primljene infuzije.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

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

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

Učestalost je procenjena na osnovu sledećeg kriterijuma: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka).

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece su pretpostavljeno isti kao kod odraslih.

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

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

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.

Pedijatrijska populacija

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini; humani normalni imunoglobulini 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. Dobija se iz „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 nivoe imunoglobulina G do normalnih vrednosti.

Mehanizam dejstva, osim u indikaciji supstitucione terapije nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatorne efekte.

Pedijatrijska populacija

Na osnovu publikovanih podataka iz studija efikasnosti i bezbednosti, nema bitnih razlika između odraslih i dece koji pate od istih poremećaja.

Klinička efikasnost i bezbednost

Četiri kliničke studije su sprovedene sa lekom Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion: 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 pocenjivani radi efikasnosti i tretirani su tokom 24 nedelje lekom Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion (ukupno 140 infuzija). Farmakokinetički profil leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion, 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion bezbedan i efikasan za lečenje sindroma primarne imunodeficijencije.

Studija ITP (KB027) je bila prospektivan, otvorena studija faze III za procenu efikasnosti i podnošljivosti leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion kod pacijenata sa ITP.

U fazi III studije KB057 o podnošljivosti i bezbednosti leka Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion pri većim brzinama infuzije bila su uključena 43 odrasla pacijenta. 38 ID i 5 ITP pacijenata primilo je lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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/sat, 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 8mL/kg/h jer su razvili 3 neželjena događaja tokom infuzije na nižim brzinama.

Rezultati prikupljeni u ovoj studiji pokazuju da lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion primenjen na većim brzinama infuzije dobro podnose pacijenti sa ID kao i oni sa ITP i da brzina infuzije može da se povećava 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 i.v.Ig (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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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) je sprovedena kod 46 odraslih pacijenata, randomizovanih da primaju ili lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion (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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion (87,5%) (p=0,0085). Kumulativna verovatnoća prekida lečenja je bila značajno viša za IVMP nego za lek Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 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 i.v.Ig 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)

	<i>Populacija predviđena za lečenje (engl. intention to treat population, ITT)</i>			<i>Populacija po protokolu (engl. per protocol population, PP)</i>		
Sekundarni parametri praćenja ishoda	Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost	Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost
Stopa relapsa*	45,8%	52,4%	0,7683	38,1%	0%	0,0317

Sekundarni parametri praćenja ishoda	Populacija predviđena za lečenje (engl. intention to treat population, ITT)			Populacija po protokolu (engl. per protocol population, PP)		
	Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost	Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Use Kedrion 10 g/200 mL	MPIV	p-vrednost
	(n 11/24)	(n 11/21)		(n 8/21)	(n 0/10)	
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 (0,0342)	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)

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

Na osnovu publikovanih podataka iz farmakokinetičkih studija nema bitnih razlika 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.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja, sadržaj pakovanja treba odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek van domašaja dece!

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

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 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

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

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

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

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

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 zamućeni ili sadrže talog.

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

Uputstvo za upotrebu držača:

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

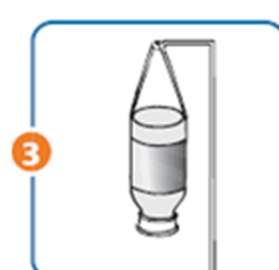
(slika A)



(slika B)



(slika C)



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

7. NOSILAC DOZVOLE

MAGNA MEDICA DOO
Milutina Milankovica 7b, Novi Beograd

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

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

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

Datum prve dozvole: 08.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2017.