

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IZ IVIG 50 mg/ml otopina za infuziju

(Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IZ IVIG 50 mg/ml otopina za infuziju je otopina koja sadrži 50 g/l proteina ljudske plazme od čega je najmanje 95% imunoglobulin klase G (IgG).

Zastupljenost pojedinih podklasa IgG slična je onoj u normalnoj ljudskoj plazmi: 65 % IgG1, 23 % IgG2, 8 % IgG3 te 4 % IgG4.

Sadržaj imunoglobulina klase A (IgA) je manji od 100 µg/ml.

Popis pomoćnih tvari vidi pod točkom 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra do blago opalescentna otopina, bezbojna do svijetložute boje, ne sadržava konzervans.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u stanjima:

Primarnih imunodeficitarnih sindroma kao što su:

- urođena (kongenitalna) agamaglobulinemija i hipogamaglobulinemija
- uobičajene, varijabilne imunodeficijencije
- teške, kombinirane imunodeficijencije
- Wiskott Aldrichov sindrom

Mijelom ili kronične limfatične leukemije s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i rekurentnim infekcijama.

Urođene (kongenitalne) infekcije HIV-om i rekurentne infekcije u djece.

Imunomodulacijska terapija u stanjima:

- idiopatske trombocitopenične purpure (ITP), u djece ili odraslih s velikim rizikom pojave krvarenja
- prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita
- Guillan Barréovog sindroma
- Kawasakijske bolesti

Alogenična transplantacija koštane srži

4.2. Doziranje i način davanja

Doziranje

Potrebna doza i shema doziranja ovise o indikacijama.

Kod nadomjesne terapije potrebnu dozu treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku ovisno o farmakokinetском i kliničkom odgovoru.

H A L M E D
17 - 03 - 2020
ODOBRENO

Navedena shema doziranja služi kao smjernica:

Nadomjesna terapija u slučajevima sindroma primarne imunodeficiencije

Shemom doziranja treba se postići razina IgG (mjerena prije infuzije) od najmanje 4-6 g/l. Za uspostavu dinamičke ravnoteže potrebno je provoditi terapiju tijekom 3-6 mjeseci. Preporučena početna doza iznosi 0,4-0,8 g/kg, a nakon toga minimalno 0,2 g/kg svaka tri tjedna.

Doza potrebna za postizanje minimalne razine IgG od 6 g/l iznosi 0,2-0,8 g/kg/mjesečno. Razmak između doza, nakon što je postignuta dinamička ravnoteža, varira od 2 tjedna do 4 tjedna.

Minimalna razina IgG treba se mjeriti u svrhu usklađivanja potrebnih doza i razmaka među njima.

Nadomjesna terapija kod mijeloma ili kronične limfatične leukemije s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i rekurentnim infekcijama te u HIV pozitivne djece s rekurentnim infekcijama

Preporučena doza iznosi 0,2-0,4 g/kg, svaka 3 do 4 tjedna.

Idiopatska trombocitopenična purpura

Za liječenje akutnih epizoda potrebno je aplicirati 0,8-1 g/kg jednokratno, što se po potrebi može ponoviti unutar iduća 3 dana, ili dnevno aplicirati 0,4 g/kg tijekom 2-5 dana. U slučajevima relapsa, terapija se može ponoviti.

Guillain Barréov sindrom

Potrebna doza iznosi 0,4 g/kg/dnevno, tijekom 3-7 dana.

Iskustva u liječenju djece su ograničena.

Kawasakijeva bolest

Kod ove bolesti dozu od 1,6-2,0 g/kg treba rasporediti u više doza i aplicirati ih tijekom 2-5 dana ili aplicirati 2,0 g/kg jednokratno.

Kao potpornu terapiju, bolesnici trebaju dobiti acetilsalicilnu kiselinu.

Alogenična transplantacija koštane srži

Terapija ljudskim imunoglobulinom se koristi kao jedan od postupaka pripreme za transplantaciju kao i nakon transplantacije.

U svrhu liječenja infekcija i prevencije odbacivanja transplantata, program doziranja se određuje za svakog pojedinog bolesnika. Početna doza najčešće iznosi 0,5 g/kg/tjedno, počevši 7 dana prije transplantacije i traje do tri mjeseca nakon transplantacije.

U slučajevima trajnog izostanka proizvodnje antitijela, preporuča se doza od 0,5 g/kg/mjesečno, sve do normalizacije razine antitijela.

Preporučene doze sažeto su prikazane u tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene
Nadomjesna terapija u slučajevima primarnih imunodeficiencija	- početna doza: 0,4-0,8 g/kg - nakon toga: 0,2-0,8 g/kg	svaka 2-4 tjedna do postizanja razine IgG od najmanje 4-6 g/l
Nadomjesna terapija u slučajevima sekundarnih imunodeficiencija	0,2-0,4 g/kg	svaka 3-4 tjedna do postizanja razine IgG od najmanje 4-6 g/l
HIV pozitivna djeca	0,2-0,4 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Imunomodulacija:		
Idiopatska trombocitopenična	0,8-1 g/kg	jednokratno, po potrebi ponoviti

purpura	ili 0,4 g/kg/dnevno	unutar iduća 3 dana tijekom 2-5 dana
Guillain Barréov sindrom	0,4 g/kg/dnevno	tijekom 3-7 dana
Kawasakijeva bolest	1,6-2 g/kg ili 2 g/kg	rasporediti u više doza tijekom 2-5 dana, zajedno s acetilsalicilnom kiselinom kao potpornom terapijom jednokratno, zajedno s acetilsalicilnom kiselinom kao potpornom terapijom
Alogenična transplantacija koštane srži:		
- liječenje infekcija i prevencija odbacivanja transplantata	0,5 g/kg	tjedno, započeti 7 dana prije transplantacije i završiti najkasnije tri mjeseca nakon transplantacije
- trajni izostanak stvaranja antitijela	0,5 g/kg	mjesečno, dok se razina antitijela ne vrati na normalu

Način davanja

IZ IVIG 50 mg/ml otopina za infuziju se injicira i.v. putem kao infuzijska otopina, kap po kap kroz sistem za infuziju s filtrom, pri inicijalnoj brzini od 0,016ml/kg/min., tijekom 30 minuta. Ako se preparat dobro podnosi, brzina infuzije može se postupno povećavati do najviše 0,08 ml/kg/min., tijekom 30 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koju komponentu lijeka.

Preosjetljivost na homologne imunoglobuline, posebice u vrlo rijetkim slučajevima deficita IgA kada su u bolesnika utvrđena IgA antitijela.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Brzina protoka infuzije može biti uzrokom pojave pojedinih težih nuspojava. Zato se preporučena brzina infuzije navedena pod točkom 4.2. "Način davanja" mora poštivati.

Tijekom i.v. primjene imunoglobulina (IVIg), bolesnika treba s pažnjom promatrati i kontinuirano pratiti njegove vitalne funkcije sa ciljem uočavanja pojave bilo kojeg simptoma.

Pojedine nuspojave mogu se češće pojavljivati:

- u slučajevima veće brzine protoka infuzije
- u bolesnika s hipo- ili agamaglobulinemijom uz IgA deficit ili bez njega
- u bolesnika koji po prvi put primaju ljudski imunoglobulin ili u rijetkim slučajevima primjene ljudskog imunoglobulina drugog proizvođača/tipa (tehnološki promijenjen preparat) te ukoliko je od zadnje primjene imunoglobulina prošlo dulje vremensko razdoblje.

Stvarne reakcije preosjetljivosti su rijetke. One se mogu pojaviti u vrlo rijetkim slučajevima IgA deficita praćenog nazočnošću IgA antitijela.

Rijetko, ljudski imunoglobulin (IVIg) može izazvati pad krvnog tlaka uz anafilaktičku reakciju, čak i u bolesnika koji su prije dobro podnosili lijek.

Moguće komplikacije često se mogu izbjeći:

- desenzibilizacijom bolesnika na način da se ljudski imunoglobulin u početku aplicira polagano (0,01-0,02 ml/kg/min., tijekom 30 minuta)
- pažljivim motrenjem bolesnika tijekom infuzije sa ciljem uočavanja pojave bilo kojeg simptoma i to naročito onih bolesnika koji po prvi put primaju ljudski imunoglobulin, onih koji primaju alternativni proizvod (tehnološki promijenjen preparat) ljudskog imunoglobulina te bolesnika u kojih je od zadnje primjene imunoglobulina prošlo dulje vremensko razdoblje. Sve navedene skupine bolesnika moraju biti pažljivo nadzirane tijekom prve infuzije imunoglobulina i tijekom jednog sata po svršetku infuzije sa ciljem otkrivanja mogućih nuspojava.
Sve ostale skupine bolesnika treba promatrati najkraće tijekom 20 minuta po završetku infuzije.
- davanjem važnosti sadržaju glukoze (ukoliko se koristi kao stabilizator u preparatu) u slučajevima latentnog/skrivenog dijabetesa (moguća pojava kratkotrajne glikozurije), dijabetesa ili u bolesnika na prehrani s niskom razinom šećera.

Postoje klinički dokazi o povezanosti primjene IVIg-a i pojave tromboembolijskih stanja kao što su infarkt srčanog mišića, moždani udar, plućna embolija i duboka tromboza vena. Smatra se kako je pojava ovih stanja povezana s razmjernim povećanjem viskoznosti krvi, uzrokovana unosom većih količina imunoglobulina u bolesnike rizične skupine. Mjere opreza nužne su u propisivanju i apliciranju IVIg-a pretilim bolesnicima, kao i bolesnicima s predisponirajućim faktorima nastanka tromba (starija dob, povišeni krvni tlak, šećerna bolest, anamneza krvožilnih bolesti ili tromboze, stečena ili urođena trombofilija, dugotrajna tjelesna neaktivnost, teška hipovolemija, oboljenja koja uzrokuju povećanu viskoznost krvi).

Prijavljeni su slučajevi akutnog bubrežnog zatajenja u bolesnika koji su primili IVIg.

U većini slučajeva otkriveni su rizični faktori njegova nastanka: već postojeća bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, hipovolemija, pretilost, popratna terapija nefrotoksičnim lijekovima te dob preko 65 godina.

U slučajevima oštećenja bubrežne funkcije, potrebno je razmotriti prekidanje terapije.

Opisani slučajevi bubrežne disfunkcije i akutnog bubrežnog zatajenja češći su pri uporabi preparata ljudskog imunoglobulina koji sadrže saharozu kao stabilizator. Zbog toga, u pacijenata rizične skupine treba razmotriti uporabu IVIg-a bez saharoze.

U bolesnika s rizičnim faktorima nastanka akutnog bubrežnog zatajenja ili tromboembolijskih nuspojava, IVIg se mora aplicirati najmanjom brzinom protoka infuzije i u najnižim terapijskim dozama.

U svih pacijenata primjena IVIg-a zahtijeva:

- odgovarajuću hidrataciju prije početka infuzije
- bilježenje količine izlučenog urina
- bilježenje razine serumskog kreatinina
- izbjegavanje popratnog liječenja diureticima Henlijeve petlje

U slučaju nuspojava, potrebno je smanjiti brzinu protoka infuzije ili infuziju obustaviti.

Potrebno liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojava.

U slučaju nastanka anafilaktičkog šoka treba primijeniti trenutno važeći medicinski standard za odgovarajuću terapiju.

Mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika kod primjene lijekova proizvedenih od ljudske krvi ili plazme sprječava se standardnim mjerama:

- liječnička anketa/selekcija davatelja;
- pretraživanje pojedinačnih donacija plazme i pulova plazme na specifične biljege zaraznih bolesti;
- postupcima inaktivacije/uklanjanja virusa uključenim u proizvodni postupak koji su validirani korištenjem virusnih modela;

Unatoč tome, kod primjene lijekova proizvedenih od ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika ne može se sa sigurnošću isključiti.

Ova napomena se odnosi i na do sada još nepoznate ili slabo poznate virusne i druge uzročnike.

Ovi postupci se smatraju učinkovitim za HIV, HBV i HCV (virusi sa ovojnicom).

Postupci inaktivacije/uklanjanja mogu imati ograničenu vrijednost protiv virusa bez ovojnice kao što je HAV i/ili parvovirus B19.

Klinička iskustva pokazuju nemogućnost prijenosa virusa hepatitisa A i/ili parvovirusa B19 s imunoglobulinima. Smatra se kako sadržaj antitijela ima ključnu ulogu protiv virusne infekcije.

Kod svake primjene lijeka IZ IVIG 50 mg/ml otopina za infuziju treba zabilježiti broj serije lijeka.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa oslabljena virusna cjepiva

Uporaba preparata imunoglobulina može umanjiti djelotvornost živih oslabljenih virusnih cjepiva (ospice, rubela, zaušnjaci i varičela/vodene kozice) kroz period od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Sukladno tomu, treba proći najmanje 3 mjeseca između zadnje uporabe IVIg-a i aplikacije živih oslabljenih virusnih cjepiva. U slučaju cjepiva protiv ospica, umanjena djelotvornost može potrajati godinu dana i zato bolesnicima koji primaju ovo cjepivo treba provjeriti status antitijela.

Utjecaj na rezultate seroloških ispitivanja

Nakon uporabe imunoglobulina (IVIg) dolazi do prolaznog povećanja vrijednosti antitijela pasivne imunosti. Ova antitijela mogu biti uzrokom pojave lažno pozitivnih rezultata u serološkim ispitivanjima.

Antitijela pasivne imunosti koja su vezana na eritrocitne antigene, npr. A, B i D, mogu djelovati na neke serološke testove; određivanje eritrocitnih alogeničnih-antitijela (npr. Coombsov test), brojenje retikulocita i određivanje haptoglobina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Sigurnost uporabe ovog lijeka nije utvrđena kontroliranim kliničkim ispitivanjima i zato ga trudnicama i dojiljama treba davati s oprezom. Kliničko iskustvo s imunoglobulinom sugerira da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće ili na plod i novorođenče.

Imunoglobulini se luče majčinih mlijekom i na taj način doprinose prijenosu antitijela novorođenčetu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nije zabilježen učinak na sposobnost upravljanja vozilima i korištenja strojeva.

4.8. Nuspojave

Rijetko se pojavljuju reakcije kao što su zimica, glavobolja, povraćanje, alergije, mučnina, bol u zglobovima, sniženi krvni tlak i blaga bol u donjem dijelu leđa.

Rijetko, ljudski imunoglobulin (IVIg) može uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i u bolesnika bez reakcije preosjetljivosti kod prijašnjih primjena.

Pri uporabi ljudskog imunoglobulina opaženi su slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa, izolirani slučajevi reverzibilne hemolitičke anemije/hemolize i rijetki slučajevi prolaznih kožnih reakcija.

Također je opaženo povećanje razine serumskog kreatinina i/ili akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko se javljaju tromboembolijske reakcije poput infarkta srčanog mišića, moždani udar, plućna embolija i duboka tromboza vena.

Za informaciju o virusnoj sigurnosti vidi točku 4.4.

4.9. **Predoziranje**

Predoziranje može izazvati preopterećenje cirkulacije i povećanu viskoznost krvi, posebice u bolesnika rizične skupine, uključujući i bolesnike starije dobi i bolesnike s oslabljenom bubrežnom funkcijom.

5. **FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5.1. **Farmakodinamska svojstva**

Farmakoterapijska skupina i ATK klasifikacija:

J06 imunoserumi i imunoglobulini

J06 BA02 imunoglobulini normalni ljudski, za i.v. primjenu

Ljudski imunoglobulin svojim najvećim dijelom sadržava imunoglobulin klase G (IgG) sa širokim spektrom specifičnih antitijela protiv različitih infektivnih uzročnika.

Ljudski imunoglobulin za i.v. primjenu (IVIg) sadržava IgG antitijela uobičajeno nazočna među stanovništvom davatelja krvi/plazme. U pravilu se priprema iz pulova plazme ne manjih od 1000 davalaca. Ljudski imunoglobulin (IVIg) posjeduje raspodjelu podklasa imunoglobulina G gotovo proporcionalnu raspodjeli u normalnoj ljudskoj plazmi. Prikladna doza ovog lijeka može izrazito nisku razinu imunoglobulina G obnoviti u fiziološke granice. Nije u cijelosti razjašnjen mehanizam djelovanja ljudskog imunoglobulina u indikacijama koje nisu zamjenska terapija, ali poznato je da uključuje učinak imunomodulacije.

5.2. **Farmakokinetika svojstva**

Ljudski imunoglobulin je nakon i.v. primjene trenutno i u cijelosti bioraspoloživ u krvotoku primaoca. Distribuirana se razmjerno brzo u plazmu i ekstravaskularnu tekućinu te se nakon približno 3-5 dana ravnomjerno raspodjeli u intra- i ekstravaskularnim prostorima.

Biološko vrijeme poluživota u plazmi zdravih ljudi je oko 23 dana (za IgG₁, IgG₂, IgG₄ približno 23 dana, dok za IgG₃ iznosi oko 8 dana).

Duljina poluživota imunoglobulina razlikuje se od bolesnika do bolesnika, osobito u stanjima primarnih imunodeficijencija.

Imunoglobulin G i imunoglobulin G-kompleksi razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

5.3 **Pretklinički podaci o neškodljivosti**

Tehnološki postupak pripreme kao i sastav lijeka se od registracije iz 1989. godine do danas nisu mijenjali, a dosadašnja klinička uporaba je pokazala djelotvornost i neškodljivost ovog proizvoda.

Imunoglobulini su proteini ljudske plazme i kao takvi su fiziološki sastojci tijela. Stoga se ne očekuje njihova moguća genotoksičnost, kancerogenost ili mutageno djelovanje, kao niti toksično djelovanje u reprodukciji i razvoju ploda pa se ova ispitivanja ne rade.

Prema EMEA-i, CPMP7SWP/799/95, *Note for guidance on the non-clinical documentation of medicinal product with well established use* (promatrano uz generalne postavke Direktive 2001/83, Art 10(1)(a)(ii) Part 3/4) nisu rađeni pretklinički pokusi farmakodinamike i farmakokinetike za ovaj preparat. Pod točkom 2 spomenute Note čiji je naslov "Non-clinical documentation" stoji da kod lijekova kod kojih postoji utvrđena klinička učinkovitost i sigurnost primjene, nije potrebno provoditi navedene pretkliničke pokuse na životinjama.

6. **FARMACEUTSKI PODACI**

H A L M E D
17 - 03 - 2020
ODOBRENO

6.1. Popis pomoćnih tvari

1 litra otopine sadrži:

glicin	22,5 g
maltoza	60,0 g
natrijev klorid	3,0-4,0 g
sterilizirana voda za injekcije	do 1 l.

Sadržaj prekalikrein aktivatora: ne više od 10 i.j./ml.

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti označen je na pakovanju.

Rok valjanosti preparata u originalnom pakovanju je 2 godine na temperaturi čuvanja.

Nakon otvaranja bočice, otopina se mora odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Preparat čuvati zaštićen od svjetlosti, pri temperaturi od +2 °C do +8 °C. Čuvati u originalnom spremniku i originalnom pakovanju u svrhu zaštite od svjetlosti.

Ne smije se zamrzavati.

Otopina se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti.

6.5. Narav i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bočice od bezbojnog stakla (I. hidrolitičke skupine) sa čepom (brombutilna guma) i aluminijskom kapičicom s plastičnim poklopcem.

Pakovanje:

Staklena bočica s 10 ml otopine i igla s filtrom, u kutiji.

Staklena bočica s 50 ml otopine i sistem za infuziju, u kutiji.

Staklena bočica sa 100 ml otopine i sistem za infuziju, u kutiji.

6.6. Upute za uporabu/rukovanje

Lijek se prije primjene mora zagrijati na sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ne smiju se koristiti zamućene otopine ili otopine s talogom. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati na prisustvo čestica ili promjenu boje.

Nakon otvaranja bočice, otopina se mora odmah upotrijebiti.

Svaki se zaostatak/neiskorišteni lijek mora zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Imunološki zavod
Rockefellerova 2
10000 Zagreb
Tel. : 01 64 14 100
Fax.: 01 64 14 103

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/07-02/98 (10 ml)

UP/I-530-09/07-02/99 (50 ml)

H A L M E D
17 - 03 - 2020
ODOBRENO

UP/I-530-09/07-02/100 (100 ml)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04.10.1994./11.09.2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2020.

H A L M E D
17-03-2020
ODOBRENO