



imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu **immunoglobulinum humanum ad usum intravenosum**

sastav

1000 ml otopine sadržava:

Djelatnu tvar:

- proteini ljudske plazme 50,0 g/l
 - imunoglobulin (IgG) ne manje od 95%

Pomoćne tvari:

- glicin (stabilizator) 22,5 g/l
 - maltoza (stabilizator) 60,0 g/l
 - natrijev klorid (NaCl) 4,0 g/l
 - voda za injekcije do 1000 ml

farmaceutski oblik i veličina pakiranja

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu je bistra do slabo opalescentna, bezbojna do svijetlo žuta otopina koja ne sadržava konzervans.

Pakiranje:

- bočica s 10 ml pripravka i igla s filtrom u kutiji
- bočica s 50 ml pripravka i sistem za infuziju u kutiji
- bočica sa 100 ml pripravka i sistem za infuziju u kutiji

farmakoterapijska skupina prema ATC:

J06B A 02

ime i adresa proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Imunološki zavod d.d.

Rockefellerova 2
 10000 Zagreb
 Hrvatska

način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje i primjenjuje samo u bolnicama.

terapijske indikacije

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu je namodjesta terapija kod:

- Sindroma primarnih imunodeficijenција poput:
 - urođene (kongenitalne) agamaglobulinemije i hipogamaglobulinemije
 - Wiskott-Aldrich
- Mijeloma ili kroničnih limfatičkih leukemija s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i rekurentnim infekcijama;
- djece sa kongenitalnom infekcijom s HIV-om i rekurentnim infekcijama.

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu služi za imunomodulaciju kod:

- Idiopatske trombocitopenične purpore (ITP) u djece i odraslih s visokim rizikom od pojave krvarenja ili prije kirurškog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita;
- Guillain-Barréovog sindroma
- Kawasaki bovele

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu upotrebljava se pri alogeničnoj transplantaciji koštane moždine.

kontraindikacije

Preosjetljivost na homologne imunoglobuline, posebno u rijetkim slučajevima IgA deficijencije, kada su u bolesnika otkrivena antitijela protiv IgA. Preosjetljivost na bilo koji sastojak lijeka.

interakcije s drugim lijekovima

Živa, atenuirana virusna cjepiva

Kako primjena imunoglobulina može umanjiti djelotvornost živih, atenuiranih virusnih cjepiva preporuča se, nakon cijepljenja živim virusnim cjepivima (morbili, parotitis, rubela), odgoditi primjenu imunoglobulina za najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Ili, nakon administracije imunoglobulina, treba odgoditi cijepljenje kroz najmanje 3 mjeseca. Štoviše, u slučaju cjepiva protiv morbila taj period valja produžiti na 1 godinu, a onima koji se cijepje treba provjeriti status antitijela.

Interferencija sa serološkim ispitivanjima

Nakon primjene imunoglobulina, zabilježen je prolazni porast različitih pasivnih antitijela u krvi bolesnika. Ta antitijela mogu utjecati na lažno pozitivne rezultate pri serološkim ispitivanjima. Posebno, pasivno prenesena antitijela protiv eritrocitnih antigena (npr. A, B, D) mogu interferirati sa serološkim testovima (broj retikulocita, haptoglobin, Coombsov test).

posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neke od nuspojava pri davanju lijeka mogu se pripisati brzini infuzije. Zato se preporučena brzina infuzije mora pažljivo primijeniti i kontrolirati. Bolesnike treba stalno promatrati te bilježiti svaki simptom koji se pojavljuje tijekom infuzije.

Neke su nuspojave učestalije od drugih

- u slučaju kada je brzina infuzije veća od dopuštene
- u bolesnika sa hipo- ili agamaglobulinemijom s ili bez IgA deficijencije
- u bolesnika u kojih se intravenski imunoglobulin prvi puta primjenjuje ili kada se mijenja preparat jednog za preparat drugog proizvođača, te ukoliko je liječenje prekinuto kroz osam ili više tjedana.

Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke. Pojavljuju se vrlo rijetko pri IgA deficijenciji s anti-IgA antitijelima. Vrlo rijetko, normalni humani imunoglobulini mogu izazvati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i u bolesnika koji su prije dobro podnosili liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinima.

Moguće komplikacije se najčešće mogu izbjeći tako da se osigura da:

- bolesnici nisu senzibilizirani na normalni ljudski imunoglobulin, što se utvrđuje tako da im se lijek prvo injicira polagano (0.016 ml/kg/min);
- bolesnike se pažljivo promatra tijekom infuzije kako bi se zabilježili svi simptomi. Posebno, bolesnici koji primaju imunoglobulin po prvi puta, bolesnici koji su do tada primali alternativni proizvod ljudskog imunoglobulina, te bolesnici u kojih je liječenje prekinuto na dulje od osam tjedana, trebaju biti pod paskom tijekom trajanja prve infuzije te cijeli sat nakon završetka prve infuzije kako bi se odmah uočile nuspojave. Sve druge bolesnike treba promatrati kroz najmanje 20 minuta nakon primjene;
- U bolesnika liječenih intravenskom primjenom ljudskih imunoglobulina, zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. U tih su bolesnika identificirani faktori rizika (postojeća bubrežna insuficijencija, diabetes mellitus, dob iznad 65 godina, hipovolemija, pretilost ili konkomitantna terapija nefrotoksičnim lijekovima).

U svih bolesnika, intravenska administracija ljudskog imunoglobulina zahtjeva:

- adekvatnu hidrataciju prije inicijacije infuzije;
- bilježenje količina urina;
- praćenje razine serumskog kreatinina;
- izbjegavanje konkomitantne terapije diureticima.

U slučaju bubrežnog oštećenja, treba razmotriti prekid terapije intravenskim imunoglobulinom.

U slučaju nuspojave, mora se smanjiti brzina infuzije ili se infuzija mora prekinuti. Postupak ovisi o težini zabilježene nuspojave. U slučaju šoka valja primijeniti anti-šok terapiju.

Kod primjene preparata proizvedenih od ljudske krvi ili plazme ne može se sa sigurnošću isključiti zaraza do sada poznatih ili još nepoznatih uzročnicima zaraznih bolesti, koje se prenose krvlju.

Da bi se smanjio rizik od prijenosa zaraznih uzročnika, provode se vrlo stroge kontrole:

- u odabiru davalaca krvi posebnim anketnim upitnikom te pretraživanje donacija plazmi na tri glavna patogena virusa (HIV, HCV, HBV)
- testiranje pulova plazmi na genomski materijal HCV.

U proces proizvodnje uključeni su postupci koji odstranjuju većinu virusnih uzročnika, ali se dodatna inaktivacija virusa fizikalno-kemijskim metodama ne provodi. Za zaštitu bolesnika u kojih se ne može izbjeći primjena medicinskih proizvoda pripremljenih od ljudske krvi i plazme, između ostalih mjera opreza, treba razmotriti i primjenu odgovarajućih cjepiva.

U interesu je bolesnika da se pri svakoj primjeni lijeka, zabilježi naziv i broj serije proizvoda.

primjena u trudnoći

Utjecaj imunoglobulina nakon intravenske primjene u trudnoći nije ispitan. Nema podataka o mogućem djelovanju lijeka na fetus. Primjena imunoglobulina se preporuča samo na izričit zahtjev liječnika. Imunoglobulin za intravensku primjenu treba s oprezom primijeniti u dojljia, zbog ekskrecije imunoglobulina u mlijeku te prijenosa zaštitnih antitijela dojenčetu.

utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nije zabilježen

doziranje, način i učestalost primjene lijeka

- Doziranje ovisi o indikaciji.
- Kod nadomjestne terapije doziranje treba individualizirati za svakog bolesnika ovisno o farmakokinetičkoj reakciji. Stoga se slijedećih naputaka treba okvirno pridržavati.
- Svrha nadomjestne terapije kod primarnih imunodeficijenција je postizanje razine IgG (izmjerene prije svake infuzije) od najmanje 4-6 g/l. Za uspostavljanje ravnoteže, potrebno je 3 do 6 mjeseci od početka terapije. Preporuča se početna doza od 0.4-0.8 g/kg tjelesne težine, nakon čega valja svaka tri tjedna primijeniti najmanje 0.2 g/kg.
- Doza koja je nužna za postizanje razine IgG od 6 g/l je reda veličine od 0.2-0.8 g/kg/mjesečno. Za održanje te vrijednosti, razmak između doza varira između 2-4 tjedna.
- Razinu IgG treba mjeriti kako bi se podesile doze i razmaci između doza.
- Za nadomjestnu terapiju mijeloma ili kroničnih limfatičkih leukemija s teškom sekundarnom hipogamaglobulinemijom i rekurentnim infekcijama, te liječenje djece s kongenitalnom infekcijom s HIV-om i rekurentnim infekcijama preporuča se doza od 0.2-0.4 g/kg svaka tri do četiri tjedna.
- Za liječenje akutne epizode idiopatske trombocitopenične purpura treba prvog dana primijeniti jednu dozu od 0.8-1.0 g/kg; ova se doza može ponoviti još jedanput unutar 3 dana. Alternativno, može se primijeniti 0.4 g/kg/dan kroz 2-5 dana. Ukoliko nastupi relaps, liječenje se može ponoviti.
- Za liječenje Guillain-Barréova sindroma treba primijeniti 0.4 g/kg/dan kroz 3-7 dana. Iskustva s liječenjem djece su ograničena.
- Za Kawasakijevu bolest preporuča se 1.6-2.0 g/kg podijeljeno u nekoliko doza u intervalu od 2-5 dana, ili 2.0 g/kg u jednoj dozi. Kao konkomitantnu terapiju bolesnici bi trebali dobiti acetilsalicilnu kiselinu.
- Pri alogeničnoj transplantaciji koštane srži, normalni ljudski imunoglobulin se koristi unutar postupaka za održanje dobrog stanja nakon transplantacije. Za liječenje infekcija i profilaksu reakcije transplantata protiv primaoca, doziranje je primjereno svakom bolesniku posebno. Početna je doza 0.5 g/kg/tjedno, a započinje sedam dana prije transplantacije i traje do tri mjeseca nakon transplantacije.
- Ako perzistira izostanak produkcije antitijela, preporuča se liječenje s 0.5 g/kg/mjesečno, dok se razina antitijela ne normalizira.

Preporučene su doze prikazane na tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene
Nadomjestna terapija u primarnim imunodeficijenциjama	početna doza: 0.4-0.8 g/kg u nastavku: 0.2-0.8 g/kg	svaka 2-4 tjedna do postizanja razine IgG od najmanje 4-6 g/l
Nadomjestna terapija u sekundarnim imunodeficijenциjama	0.2-0.4 g/kg	svaka 3-4 tjedna do postizanja razine IgG od najmanje 4-6 g/l
Djeca s HIV-om	0.2-0.4 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Imunomodulacija: Idiopatska trombocitopenična purpura	0.8-1.0 g/kg ili 0.4 g/kg/dan	prvog dana; može se ponoviti još jednom unutar 3 dana kroz 2-5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0.4 g/kg/dan	kroz 3-7 dana
Kawasakijeva bolest	1.6-2.0 g/kg ili 2.0 g/kg	u nekoliko doza kroz 2-5 dana, zajedno s acetilsalicilnom kiselinom u jednoj dozi, zajedno s acetilsalicilnom kiselinom
Alogenična transplantacija koštane srži: - liječenje infekcija i profilaksa reakcije transplantata protiv primaoca - perzistirajući izostanak produkcije antitijela	0.5 g/kg 0.5 g/kg	tjedno, od sedmog dana prije transplantacije do 3 mjeseca poslije transplantacije mjesečno, dok se razina antitijela ne normalizira

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu primjenjuje se intravenski kao infuzijska otopina (kap po kap) kroz sistem za infuziju s filtrom. Prije primjene pripravak mora biti ugrijan na tjelesnu temperaturu. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati da se utvrdi odsustvo čestica ili promjena boje. Ne smiju se koristiti zamućene otopine ili otopine s talogom, koji se nije razbistrio nakon laganog mućkanja. Nakon navlačenja u sterilnu štrcaljku s iglom, pripravak je pripremljen za upotrebu.

Imunoglobulin (ljudski) za intravensku primjenu treba primijeniti u infuziji kod inicijalne brzine od 0.01-0.02 ml/kg/min kroz 30 minuta. Ako se preparat dobro podnosi, brzina se infuzije može postupno povećavati do najviše 0.08 ml/kg/min tijekom 30 minuta.

predoziranje

Predoziiranje može dovesti do hiperviskoznosti u rizičnih bolesnika (starije osobe, bolesnici s bubrežnim oštećenjem).

nuspojave

Za vrijeme ili neposredno nakon primjene imunoglobulina mogu se pojaviti znakovi groznice, hipertermije, glavobolje, temperature, povraćanja, alergijske reakcije, mučnine, artralgijske reakcije, niskog krvnog pritiska te boli u donjem dijelu leđa. Vrlo se rijetko događa pad krvnog pritiska i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak kada u bolesnika nije zabilježena preosjetljivost na taj lijek pri prijašnjim primjenama. U literaturi je zabilježena pojava reverzibilnog aseptičkog meningitisa, izolirani slučajevi reverzibilne hemolitičke anemije/hemolize i rijetki slučajevi regresivnih reakcija u koži (poput ekcema).

Opažena je povećana kreatininemija i/ili akutno bubrežno zatajenje, uglavnom kod produkata koji sadrže sukrozu i glukozu. Tromboza je zabilježena u starijih osoba sa znacima cerebralne ili kardijalne ishemije.

posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na tamnu mjestu, pri temperaturi od +2 °C do +8 °C.

Ne smije se zamrzavati!

Nakon otvaranja bočice, preparat se mora odmah upotrijebiti.

datum revizije upute

Siječanj, 2002.

broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet u Republici Hrvatskoj

Bočica s 10 ml pripravka i igla s filtrom u kutiji: UP/I-530-10/02-01/279 (09.10.2002.)

Bočica s 50 ml pripravka i sistem za infuziju u kutiji: UP/I-530-10/02-01/280 (09.10.2002.)

Bočica sa 100 ml pripravka i sistem za infuziju u kutiji: UP/I-530-10/02-01/281 (09.10.2002.)