

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ig VENA 50 g/l otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin normalni ljudski (IVIg)

Jedan ml otopine sadrži:

Imunoglobulin normalni ljudski 50 mg
(čistoće od najmanje 95% IgG)

Jedna bočica od 20 ml sadrži: 1 g imunoglobulina normalnog ljudskog

Jedna bočica od 50 ml sadrži: 2,5 g imunoglobulina normalnog ljudskog

Jedna bočica od 100 ml sadrži: 5 g imunoglobulina normalnog ljudskog

Jedna bočica od 200 ml sadrži: 10 g imunoglobulina normalnog ljudskog

Raspodjela IgG podgrupa (približne vrijednosti):

IgG1 62.1 %

IgG2 34.8 %

IgG3 2,5 %

IgG4 0,6%

Najveći sadržaj IgA je 50 mikrograma/ml.

Proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Lijek sadrži 100 mg maltoze/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje u odraslih, djece i adolescenata (0 - 18 godina starosti) u:

- Sindromima primarne imunodeficijencije (engl. *primary immunodeficiency syndromes* - PID) sa smanjenim stvaranjem antitijela
- Sekundarnim imunodeficijencijama (engl. *secondary immunodeficiencies* - SID) u bolesnika koji pate od teških ili rekurentnih infekcija, kod kojih antimikrobno liječenje nije

bilo učinkovito i/ili onih s dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog antitijela (PSAF)* ili s koncentracijom IgG-a u serumu < 4 g/l

*PSAF = (engl. *proven specific antibody failure*) nemogućnost postizanja barem dvostrukog porasta titra IgG antitijela na cjepiva s polisaharidima pneumokoka i polipeptidnim antigenima

Imunomodulacija u odraslih, djece i adolescenata (0 - 18 godina) u:

- Primarnoj imunološkoj trombocitopeniji (engl. *primary immune thrombocytopenia* - ITP), u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja ili prije kirurškog zahvata kako bi se korigirao broj trombocita
- Guillain Barré-ovom sindromu
- Kawasakijskoj bolesti (u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom; vidjeti dio 4.2)
- Kroničnoj upalnoj demijelinizacijskoj poliradikuloneuropatiji (engl. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* - CIDP)
- Multifokalnoj motoričkoj neuropatiji (engl. *multifocal motor neuropathy* - MMN)

4.2. Doziranje i način primjene

Nadomjesnu terapiju mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencije.

Doziranje

Primijenjena doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Može biti potrebno individualizirati doziranje za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru. Može biti potrebno prilagoditi doziranje temeljeno na tjelesnoj težini kod pothranjenih i pretilih bolesnika.

Sljedeći režimi doziranja navode se kao smjernice.

Nadomjesno liječenje u sindromima primarne imunodeficijencije

Režimom doziranja potrebno je postići najnižu koncentraciju (engl. *trough*) IgG-a (mjereno prije sljedeće infuzije) od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za određenu populacijsku starosnu dob. Potrebno je proći tri do šest mjeseci nakon početka liječenja kako bi se postigla ravnoteža (stanje dinamičke ravnoteže razine IgG antitijela). Preporučena početna doza je 0,4 - 0,8 g/kg primijenjena odjednom nakon koje slijedi najmanje 0,2 g/kg primijenjeno svaka tri do četiri tjedna.

Doza potrebna da se postigne najniža koncentracija od 6 g/l se kreće u rasponu 0,2 - 0,8 g/kg/mjesec. Kada je postignuto stanje dinamičke ravnoteže, razmak između doziranja varira od 3 do 4 tjedna.

Najniže koncentracije IgG antitijela moraju se mjeriti i procjenjivati prema incidenciji infekcije. Kako bi se smanjila stopa bakterijskih infekcija, možda će biti potrebno povećavati dozu kako bi se postigla veća vrijednost najniže koncentracije.

Sekundarne imunodeficijencije (kako je definirano u 4.1)

Preporučena doza je 0,2 - 0,4 g/kg svaka tri do četiri tjedna.

Najniže koncentracije IgG-a moraju se mjeriti i procjenjivati prema incidenciji infekcije. Dozu se po potrebi mora prilagoditi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcije, povećanje doze može biti potrebno kod bolesnika s perzistirajućim infekcijama; smanjenje doze se može razmotriti kod bolesnika koji se izliječe od infekcije.

Primarna imunološka trombocitopenija

Postoje dva različita pristupa liječenju:

- 0,8 - 1 g/kg prvi dan liječenja; ova doza se može ponoviti jednom unutar 3 dana
- 0,4 g/kg dnevno tijekom dva do pet dana

U slučaju pojave relapsa, liječenje se može ponoviti.

Guillain Barré-ov sindrom

0,4 g/kg/dan tijekom 5 dana (moguće ponavljanje doziranja u slučaju relapsa).

Kawasakijeva bolest

2,0 g/kg mora se primijeniti u jednokratnoj dozi. Bolesnici se moraju istodobno liječiti acetilsalicilnom kiselinom.

Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija (CIDP)

Početna doza: 2 g/kg tijekom 2 - 5 uzastopna dana

Doze održavanja:

1 g/kg tijekom 1-2 uzastopna dana svaka 3 tjedna.

Učinak liječenja treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako učinak liječenja nije vidljiv nakon 6 mjeseci, potrebno je prekinuti liječenje.

Ako je liječenje učinkovito, liječnik treba donijeti odluku o liječenju kroz duže vrijeme na temelju bolesnikova odgovora na liječenje i postignutog održavanja odgovora.

Doziranje i intervale doziranja će možda trebati prilagoditi individualnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorička neuropatija (MMN)

Početna doza: 2 g/kg tijekom 2 - 5 uzastopnih dana

Doza održavanja: 1 g/kg svaka 2 do 4 tjedna ili 2g/kg svakih 4 do 8 tjedana.

Učinak liječenja treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako učinak liječenja nije vidljiv nakon 6 mjeseci, potrebno je prekinuti liječenje.

Ako je liječenje učinkovito, liječnik treba donijeti odluku o liječenju kroz duže vrijeme na temelju bolesnikova odgovora na liječenje i postignutog održavanja odgovora.

Doziranje i intervale doziranja će možda trebati prilagoditi individualnom tijeku bolesti.

Preporuke o doziranju su sažete u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doziranje	Učestalost injiciranja
Nadomjesno liječenje		
Sindromi primarne imunodeficiencije	Početna doza: 0,4 - 0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2 - 0,8 g/kg	svaka 3 - 4 tjedna
Sekundarne imunodeficiencije (kako je definirano u 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	svaka 3 – 4 tjedna
Imunomodulacija:		

Primarna imunološka trombocitopenija	0,8 - 1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	prvi dan, moguće ponoviti jednom unutar 3 dana kroz 2 - 5 dana
Gullain Barré-ov sindrom	0,4 g/kg/dan	kroz 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi zajedno s acetilsalicilnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija (CIDP)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama kroz 2 - 5 dana svaka 3 - 4 tjedna kroz 1 - 2 dana
Multifokalna motorička neuropatija (MMN)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg ili 2 g/kg	kroz 2 - 5 uzastopnih dana svaka 2 - 4 tjedna ili svakih 4 - 8 tjedana kroz 2 - 5 dana

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0 - 18 godina) ne razlikuje se od onog u odraslih jer je doziranje za svaku indikaciju izraženo prema tjelesnoj težini i prilagođeno kliničkom ishodu gore navedenih stanja.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dokaza koji bi upućivali na potrebu za prilagodbom doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna osim u slučaju kliničkih upozorenja, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna osim u slučaju kliničkih upozorenja, vidjeti dio 4.4.

CIDP

Zbog rijetke pojavnosti bolesti i posljedično malim ukupnim brojem bolesnika, iskustva u primjeni intravenskih imunoglobulina kod djece koja boluju od CIDP su ograničena, stoga su dostupni samo podaci iz literature. Međutim, svi objavljeni podaci dosljedno pokazuju da je liječenje s IVIg-om jednako učinkovito kod odraslih i kod djece, kao što je i kod ostalih utvrđenih IVIg indikacija.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Imunoglobulin normalni ljudski potrebno je primijeniti u obliku intravenske infuzije početnom brzinom od 0,46 - 0,92 ml/kg/h (10 - 20 kapi u minuti) kroz 20 – 30 minuta (vidjeti dio 4.4). U slučaju pojave nuspojava, brzina infuzije se mora smanjiti ili u potpunosti zaustaviti. Ako se dobro podnosi, brzina infuzije se može postupno povećavati do najviše 1,85 ml/kg/h (40 kapi u minuti).

Kod PID bolesnika koji dobro podnose brzinu infuzije od 0,92 ml/kg/h, brzina infuzije se može postupno povećavati do 2 ml/kg/h, 4 ml/kg/h, do najviše 6 ml/kg/h, svakih 20 - 30 minuta i samo ako bolesnik dobro podnosi primjenu.

Općenito, doza i brzina infuzije se moraju prilagoditi bolesniku individualno prema potrebama. Zavisno o tjelesnoj težini, doziranju i pojavljivanju nuspojava, bolesnik možda neće moći primiti najvišu brzinu infuzije. U slučaju pojave nuspojava, infuzija se mora odmah prekinuti i razmotriti primjena odgovarajuće brzine infuzije prilagođene bolesniku.

Vidjeti također dio 6.6.

Posebne populacije

Kod pedijatrijskih bolesnika (0 - 18 godina) i starijih (> 64 godine) početna brzina infuzije bi trebala biti 0,46 – 0,92 ml/kg/h (10 do 20 kapi u minuti) kroz 20 – 30 minuta. Ukoliko bolesnici dobro podnose primjenu i uzimajući u obzir kliničko stanje bolesnika, brzina infuzije se može postupno povećavati do najviše 1,85 ml/kg/h (40 kapi/minuti).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (imunoglobulini normalni ljudski) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 4.4 i 6.1)

Kod bolesnika sa selektivnom IgA deficijencijom koji su razvili antitijela na IgA, primjena lijeka koji sadrži IgA može rezultirati anafilaksijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost biološkog lijeka, potrebno je jasno zabilježiti naziv i serijski broj primijenjenog lijeka.

Mjere opreza pri uporabi

Moguće komplikacije često se mogu izbjeći ako se prethodno osigura:

- da bolesnici nisu osjetljivi na imunoglobulin normalni ljudski tako da se prva infuzija lijeka injicira polako (0,46 - 0,92 ml/kg/h);
- da se bolesnici pomno prate zbog pojave bilo kakvih simptoma tijekom trajanja infuzije. Bolesnike koji prvi put primaju imunoglobulin normalni ljudski, bolesnike koje se prebacuje s drugog intravenskog imunoglobulinskog lijeka ili kada je prošlo dulje vrijeme od prethodne infuzije se mora u bolnici naročito pratiti tijekom prve infuzije i tijekom prvog sata nakon prve infuzije kako bi se uočile moguće nuspojave. Svi ostali bolesnici moraju se promatrati najmanje 20 minuta nakon primjene.

Kod svih bolesnika primjena IVIg-a zahtjeva:

- primjerenu hidraciju prije početka infuzije IVIg-a
- praćenje količine izlučenog urina

- praćenje koncentracije kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

U slučaju pojave neke od nuspojava mora se usporiti brzina primjene ili prekinuti infuzija. Potrebno liječenje ovisi vrsti i težini nuspojave.

Reakcije na infuziju

Određene nuspojave (npr. glavobolja, navale crvenila, zimica, bol u mišićima, piskanje pri disanju, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Mora se držati preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 4.2.

Bolesnici moraju biti pomno praćeni i pažljivo promatrani kako bi se uočio bilo koji simptom tijekom primjene infuzije.

Nuspojave se mogu češće pojaviti

- kod bolesnika koji primaju imunoglobulin normalni ljudski po prvi put, u rijetkim slučajevima, kada je lijek s imunoglobulinom normalnim ljudskim zamijenjen drugim ili kada je prošlo duže vremensko razdoblje od zadnje infuzije
- kod bolesnika s neliječnom infekcijom ili pod kroničnom upalom

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Anafilaksa se može razviti u bolesnika:

- s nedetektabilnim IgA antitijelima i razvijenim anti-IgA antitijelima
- koji su ranije dobro podnosili liječenje imunoglobulinom normalnim ljudskim

U slučaju šoka, mora se primijeniti standardno medicinsko liječenje šoka.

Tromboembolija

Postoje klinički dokazi o povezanosti primjene IVIg-a i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident (uključujući moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza za koje se pretpostavlja da su povezani s relativnim povišenjem viskoziteta krvi zbog naglog utoka imunoglobulina kod bolesnika pod rizikom. Nužan je oprez pri propisivanju i primjeni IVIg-a bolesnicima s prekomjernom tjelesnom težinom i bolesnicima kod kojih već postoje čimbenici rizika za nastanak tromboembolijskih događaja (poput uznapredovale dobi, hipertenzije, dijabetes melitusa i vaskularnih oboljenja ili trombotičkih epizoda u anamnezi, zatim bolesnicima sa stečenim ili naslijeđenim trombofilijskim poremećajima, bolesnicima koji su tijekom duljeg razdoblja bili imobilizirani, bolesnicima s izraženom hipovolemijom, kao i bolesnicima koji boluju od bolesti koje dovode do povišene viskoznosti krvi).

U bolesnika s rizikom za tromboembolijske nuspojave, IVIg je potrebno primijeniti u što je moguće nižoj dozi i što je moguće sporijom brzinom infuzije.

Akutno zatajenje bubrega

Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika koji su primali IVIg. U većini slučajeva bili su identificirani faktori rizika, kao što su od ranije postojeća insuficijencija bubrega, dijabetes melitus, hipovolemija, prekomjerna tjelesna težina, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova ili dob viša od 65 godina.

Potrebno je u odgovarajućim intervalima analizirati bubrežne parametre prije infuzije IVIg-a, osobito kod bolesnika za koje postoji procjena za mogući povećani rizik od razvoja akutnog bubrežnog zatajenja.

Kod bolesnika kod kojih postoji rizik nastanka akutnog bubrežnog zatajenja, IVIg lijekove potrebno je primjenjivati u što je moguće nižoj dozi i što je moguće sporijom brzinom infuzije.

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja IVIg-om.

Iako su izvješća o disfunkciji bubrega i akutnom zatajenju bubrega povezana s primjenom brojnih registriranih IVIg lijekova koji sadrže saharozu, glukozu ili maltozu kao pomoćne tvari, oni koji sadrže saharozu kao stabilizator čine disproporcionalno veći dio od ukupnog broja slučajeva. Stoga je kod bolesnika pod rizikom potrebno uvijek nastojati dati IVIg lijekove koji ne sadrže ove pomoćne tvari. Ig VENA sadrži maltozu (vidjeti dio iznad).

Sindrom aseptičkog meningitisa

Prijavljena je pojava sindroma aseptičkog meningitisa povezanog s liječenjem IVIg-om.

Sindrom se obično javlja unutar nekoliko sati do 2 dana nakon početka liječenja IVIg-om. Cerebrospinalna tekućina je često pozitivna s pleocitozom do nekoliko tisuća stanica po mm³, prvenstveno od granulocita i povišenom razinom proteina do nekoliko stotina mg/dl.

Sindrom aseptičkog meningitisa se može češće javiti povezano s liječenjem visokim dozama (2 g/kg) IVIg-a.

Bolesnike kod kojih se jave takvi znakovi i simptomi potrebno je temeljito neurološki pregledati, uključujući i cerebrospinalnu tekućinu kako bi se isključili drugi mogući uzroci meningitisa.

Prekid liječenja IVIg-om rezultirao je remisijom sindroma aseptičkog meningitisa unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

IVIg lijekovi mogu sadržavati antitijela na krvnu grupu koja mogu djelovati kao hemolizini i inducirati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica imunoglobulinima, uzrokujući pozitivnu izravnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i u rijetkim slučajevima hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti nakon primjene IVIg-a zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica. Bolesnici koji primaju IVIg moraju se pratiti zbog pojave kliničkih znakova i simptoma hemolize (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/Leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad ozbiljne, zabilježene su nakon liječenja IVIg-ima. To se obično događa unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene IVIg-a i nestaje spontano unutar 7 do 14 dana.

Transfuzijom izazvano akutno oštećenje pluća (engl. *transfusion-related acute lung injury - TRALI*)

Postoje neka izvješća o pojavi akutnog nekardiogenog plućnog edema (transfuzijom izazvano akutno oštećenje pluća (TRALI)) kod bolesnika koji primaju IVIg.

TRALI karakteriziraju ozbiljna hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi TRALI-a se obično razvijaju tijekom ili unutar 6 sati od transfuzije, često unutar 1 - 2 sata. Stoga primatelji IVIG-a moraju biti praćeni i infuzija odmah prekinuta u slučaju nuspojava povezanih s plućima.

TRALI je stanje potencijalno opasno po život koje zahtjeva trenutno zbrinjavanje od strane jedinice za intenzivnu njegu.

Interferiranje sa serološkim pretragama

Nakon primjene imunoglobulina privremeni porast različitih pasivno prenesenih antitijela u krvi bolesnika može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških pretraga.

Pasivni prijenos antitijela na antigene eritrocita npr. A, B, D može interferirati s nekim serološkim pretragama za antitijela crvenih krvnih stanica, primjerice direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Prijenos infektivnih agensa

Uobičajene mjere u prevenciji infekcija koje nastaju kao rezultat primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekciju donora, probir pojedinačnih donacija i kontrolu „poola“ plazme na specifične markere infekcije, kao i provedbu učinkovitih mjera za inaktiviranje/odstranjivanje virusa tijekom proizvodnje.

Usprkos tome, nije moguće potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa kod primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme. To se odnosi i na nepoznate i nove viruse, kao i na ostale patogene.

Mjere koje se trenutno provode smatraju se učinkovitim protiv virusa s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) te protiv virusa hepatitisa A bez ovojnice.

Iste te mjere pokazuju određena ograničenja u učinkovitosti protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19.

Klinička iskustva međutim govore o izostanku prijenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima. Štoviše, pretpostavlja se da sadržaj antitijela značajno doprinosi sigurnosti od prijenosa uzročnika virusnih bolesti.

Izrazito se preporuča da se, svaki puta nakon što je lijek Ig VENA primijenjen nekom bolesniku, zabilježi naziv i broj serije lijeka, kako bi se osigurala evidencija o primijenjenim serijama lijeka određenim bolesnicima.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi glikozurije kod pedijatrijskih bolesnika nakon primjene Ig VENA-e. Navedeni slučajevi su obično blagi i prolazni bez kliničkih znakova.

Ig VENA sadrži maltozu kao pomoćnu tvar u koncentraciji 100 mg u ml. Maltoza se u bubrežnim tubulima hidrolizira u glukozu koja se resorbira i općenito se vrlo mala količina izlučuje urinom. Resorpcija glukoze ovisi o dobi. Prolazno povećanje koncentracije maltoze u plazmi može biti veće od kapaciteta bubrega za resorpciju šećera, što kao rezultat može imati pozitivan test na glukozu u urinu.

Pomoćne tvari i sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 100 mg/ml maltoze kao pomoćnu tvar. Interferencija maltoze sa testovima za određivanje glukoze u krvi može rezultirati lažno povišenim nalazom glukoze te posljedično, neodgovarajućom primjenom inzulina, koja može dovesti do po život opasne hipoglikemije i smrti. Isto tako, slučajevi prave hipoglikemije mogu ostati neliječeni ako je stanje hipoglikemije maskirano lažno povišenim nalazom glukoze. Za dodatne podatke vidjeti također dio 4.5. Za podatke o akutnom zatajenju bubrega, vidjeti dio ispod.

Ovaj lijek sadrži:

- 1,4 mg natrija po bočici od 20 ml, što odgovara 0,07% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.
- 3,4 mg natrija po bočici od 50 ml, što odgovara 0,17% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.
- 6,9 mg natrija po bočici od 100 ml, što odgovara 0,34% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.
- 13,8 mg natrija po bočici od 200 ml, što odgovara 0,69% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može oslabiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva poput morbila, rubele, parotitisa (zaušnjaci) i varičela u razdoblju od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Mora proći tri mjeseca od primjene imunoglobulina do cijepljenja živim atenuiranim virusnim cjepivom. U slučaju morbila, smanjena djelotvornost može potrajati do godine dana. Zbog toga se u bolesnika koji se cijepi protiv morbila mora provjeriti status antitijela.

Diuretici petlje

Izbjegavanje istovremene uporabe diuretika petlje.

Testovi za određivanje glukoze u krvi

Određene vrste sistema za određivanje glukoze u krvi (npr. oni koji se baziraju na glukoza dehidrogenaza pirolokinolin kinonu (GDH-PQQ) ili metodi glukoza-di-oksido-reduktaze) mogu pogrešno interpretirati maltozu (100 mg/ml) koja se nalazi u Ig VENA-i kao glukozu. To može rezultirati lažno povišenim nalazom glukoze ako se očitavanje vrši za vrijeme trajanja infuzije ili do 15 sati nakon završetka infuzije i, posljedično, neodgovarajućom primjenom inzulina koja može dovesti do po život opasne ili čak fatalne hipoglikemije. Isto tako, slučajevi prave hipoglikemije mogu ostati neliječeni ako je stanje hipoglikemije maskirano lažno povišenim nalazom glukoze. Prema tome, kod primjene Ig VENA-e ili drugih parenteralnih lijekova koji sadrže maltozu, mjerenje glukoze u krvi se mora odrediti aparatom koji koristi glukoza-specifičnu metodu.

Potrebno je pažljivo proučiti upute za uporabu aparata za određivanje glukoze u krvi, kao i za test trake, kako bi se moglo odlučiti da li su primjereni za uporabu kod parenteralnih lijekova koji sadrže maltozu. Ako postoje dvojbe, potrebno je upitati proizvođača da li je sistem za određivanje glukoze primjeren za uporabu s parenteralnim lijekovima koji sadrže maltozu.

Pedijatrijska populacija

Iako nisu provedene studije interakcija u pedijatrijskoj populaciji, ne očekuju se razlike u interakcijama u odnosu na odrasle.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te se zato lijek smije primjenjivati na trudnicama i dojiljama samo uz oprez. Pokazalo se da IVIg-i prolaze posteljicu, najviše tijekom trećeg tromjesečja. Klinička

iskustva s imunoglobulinima ne ukazuju da bi se očekivali štetni učinci na tijek trudnoće, plod ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni utjecaji na novorođenče/dojenje koje se hrani majčinom mlijeku.

Plodnost

Iz kliničkog iskustva s imunoglobulinima ne očekuju se štetni učinci na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti umanjena zbog nekih nuspojava povezanih s primjenom lijeka Ig VENA. Bolesnici kod kojih se pojave nuspojave za vrijeme liječenja, moraju čekati da se one povuku prije nego krenu upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane imunoglobulinima normalnim ljudskim (u padajućoj učestalosti) obuhvaćaju (vidjeti također dio 4.4):

- zimicu, glavobolju, omaglicu, vrućicu, povraćanje, alergijske reakcije, mučnine, artralgijske, niski krvni tlak i umjerenu bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije; osobito u bolesnika s krvnim grupama A, B i AB i (rijetko) hemolitička anemija koja zahtjeva transfuziju
- (rijetko) nagli pad krvnog tlaka i u pojedinim slučajevima anafilaktički šok, čak i kod bolesnika koji tijekom ranijih primjena nisu pokazivali znakove preosjetljivosti
- (rijetko) slučajevi prolaznih kožnih reakcija (uključujući kožni eritemski lupus - učestalost nepoznata).
- (vrlo rijetko) tromboembolijske događaje poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije i duboke venske tromboze
- slučajeve reverzibilnog aseptičkog meningitisa
- slučajeve povišene razine kreatinina u serumu i/ili pojavu akutnog zatajenja bubrega
- slučajeve transfuzijom izazvanog akutnog oštećenja pluća (TRALI)

Sigurnost primjene Ig VENA-e je evaluirana u 4 klinička ispitivanja u kojima je primijenjeno ukupno 1189 infuzija. U CIDP kliničko ispitivanje bila su uključena 24 bolesnika s kroničnom upalnom demijelinizirajućom polineuropatijom (CIDP) koji su primili Ig VENA-u, ukupan broj primijenjenih infuzija je bio 840. U PID kliničko ispitivanje bilo je uključeno 16 bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (PID) koji su primili ukupno 145 infuzija. U ITP kliničko ispitivanje bilo je uključeno 15 ispitanika s imunom trombocitopenijom (ITP) i ukupan broj primijenjenih infuzija je bio 80. U ID/ITP kliničko ispitivanje bilo je uključeno 43 bolesnika s ili imunodeficijencijom (ID) ili ITP i primili su ukupno 124 infuzije.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica dolje je prikazana u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i (SOC-u i razini preporučenog pojma).

U Tablici 1 su prikazane nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja, a Tablica 2 prikazuje nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Za prikaz učestalosti nuspojava korišten je sljedeći kriterij: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost nuspojava zabilježenih tijekom kliničkih ispitivanja se temelji na postotku po infuziji (ukupan broj infuzija: 1189)

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet su navedene uz nepoznatu učestalost budući je prijavljivanje nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet dobrovoljno i potječe od nepoznatog broja uzoraka te stoga nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost.

Izvor baze podataka o sigurnosti (npr. iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet i/ili spontanog prijavljivanja)

Tablica 1 Učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja			
MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, somnolencija	često	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	često	manje često
	mialgija	često	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor, pireksija	često	rijetko

Tablica 2 Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet			
MedDRA klasifikacija organskih sustava SOC	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	aseptički meningitis	nepoznato	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemoliza, hemolitička anemija	nepoznato	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije	nepoznato	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	cerebrovaskularni incident, glavobolja, omaglica, tremor, parestezija	nepoznato	nepoznato
Srčani poremećaji	infarkt miokarda, cijanoza, tahikardija, bradikardija, palpitacije	nepoznato	nepoznato
Krvožilni poremećaji	duboka venska tromboza, embolija, hipotenzija, hipertenzija, bljedilo	nepoznato	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	plućna embolija, edem pluća, bronhospazam,	nepoznato	nepoznato

	dispneja, kašalj		
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, proljev, mučnina, bol u abdomenu	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem, urtikarija, eritem, bulozni dermatitis, ekfolijativni dermatitis(), osip, pruritus, ekcem, hiperhidroza	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima, mialgija, bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost	nepoznato	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	akutno bubrežno zatajenje	nepoznato	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu primjene, pireksija, zimica, bol u prsnom košu, edem lica, malaksalost	nepoznato	nepoznato
Pretrage	pad krvnog tlaka, povećanje kreatinina u krvi	nepoznato	nepoznato

Za podatke o sigurnosti u vezi s prijenosom infektivnih agensa, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece iste su kao i u odraslih.

Kod pedijatrijskih bolesnika je primjećena prolazna glikozurija nakon primjene Ig VENA-e. To može biti uzrokovano sadržajem maltoze u Ig VENA-i i različitom kapacitetu bubrežnih tubula za resorpciju glukoze, što je mehanizam ovisan o dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Predoziranje može izazvati preopterećenje tekućinom i hiperviskoznost, osobito u bolesnika pod rizikom, uključujući starije bolesnike i bolesnike s oštećenjem funkcije srca ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA02.

Imunoglobulin normalni ljudski sadrži pretežno imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitijela protiv uzročnika infekcija.

Imunoglobulin normalni ljudski sadrži IgG antitijela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se proizvodi od „poola“ plazme sakupljane iz najmanje 1000 donacija. Raspodjela podtipova imunoglobulina G u lijeku vrlo je slična onoj u normalnoj ljudskoj plazmi. Primjerene doze ovog lijeka mogu vratiti abnormalno niske razine imunoglobulina G na normalne vrijednosti. Mehanizam djelovanja u indikacijama koje nisu nadomjesno liječenje nije potpuno razjašnjen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su četiri klinička ispitivanja s lijekom Ig VENA: tri klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (PID), imunom trombocitopenijom (ITP) i kroničnom upalnom demijelinizacijskom poliradikuloneuropatijom (CIDP); i jedno ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti lijeka Ig VENA kod povećanja brzine infuzije kod bolesnika s imunodeficijencijom (ID) ili ITP.

Faza III prospektivnog, otvorenog kliničkog ispitivanja u bolesnika sa sindromom primarne imunodeficijencije (KB028) evaluirala je farmakokinetički profil Ig VENA-e kao primarni cilj. Sekundarni cilj je bilo ispitivanje terapijske djelotvornosti u smislu profilakse infektivnih epizoda i sigurnosti u smislu kratkotrajne podnošljivosti. 15 bolesnika od ukupno 16 uključenih u ispitivanje, u dobi od 28 – 60 godina, sudjelovalo je u ispitivanju djelotvornosti, i bili su liječeni Ig VENA-om kroz 24 tjedna (ukupno 140 infuzija).

Farmakokinetički profil Ig VENA-e pokazuje da je terminalni poluvijek u skladu s podacima navedenim u literaturi, što je 26,4 dana. Kod jednog bolesnika se razvila upala pluća nakon 18 tjedana terapije sa IG VENA-om, ali taj bolesnik je i u prethodnih 10 godina bolovao od ozbiljnih plućnih infekcija. Kod ostalih bolesnika uključenih u ispitivanje nije bilo prijavljenih ozbiljnih infekcija.

Dobiveni podaci iz ispitivanja KB028 pokazuju da je primjena Ig VENA-e sigurna i djelotvorna u liječenju sindroma primarne imunodeficijencije.

U fazi III, otvorenog, prospektivnog kliničkog ITP ispitivanja (KB027), evaluirana je djelotvornost i podnošljivost Ig VENA-e u odraslih bolesnika s kroničnom idiopatskom trombocitopeničnom purpurom.

Primarni cilj ispitivanja bila je evaluacija povećanja broja trombocita. Sekundarni cilj je bio smanjenje hemoragijskih događaja (krvarenja), trajanje odgovora trombocita i učestalost nuspojava (AE). 15 bolesnika je primilo ukupnu dozu od 2 g/kg svaki, podijeljenu u 5 infuzija u dozi od 400 mg/kg uzastopno 5 dana. U prvih 14 dana je jedan bolesnik primio drugi ciklus terapije u dozi 2 g/kg/tjelesne težine. Ukupan broj primijenjenih infuzija je bio 80.

Svi uključeni bolesnici su postigli broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$, osim jednog bolesnika koji je primio drugi ciklus terapije ali nije postigao odgovarajući broj trombocita (odgovor 93,3 %, 90% CI od 68,1 do 99,8). Nije bilo prijavljenih nuspojava.

Dobiveni rezultati ispitivanja KB027 dokazuju podnošljivost i terapijsku djelotvornost Ig VENA-e kod ITP bolesnika.

U fazi III ispitivanja KB057 koja je ispitivala podnošljivost i sigurnost primjene Ig VENA-e kod povećanja brzine infuzije, uključena su 43 odrasla bolesnika: 38 ID i 5 ITP bolesnika koji su primili Ig VENA-u dozi odobreno prema indikaciji.

37 ID bolesnika je promatrano tijekom 3 infuzije i 1 ID bolesnik tijekom 2 primljene infuzije. 4 ITP bolesnika su primili planiranu dozu lijeka kroz 2 dnevne infuzije, dok je 1 bolesnik primio infuziju kroz 3 dana, (ukupno 124 infuzija).

Pri infuziji 2, dvadeset i osam bolesnika od ukupno 43 primili su infuziju najviše brzine od 8 ml/kg/h, 13 od 43 bolesnika primili su infuziju brzine 6 ml/kg/h, jer je njihova infuzija završila prije nego što se brzina infuzija mogla povećati na sljedeću vrijednost. U tijeku kliničkog ispitivanja, kod 2 bolesnika nije primijenjena najviša brzina infuzije od 8 ml/kg/h jer su se kod njih razvile 3 nuspojave za vrijeme primjene niže brzine infuzije.

Rezultati dobiveni ovim ispitivanjem pokazuju da se povećanje brzine infuzije prilikom primjene Ig VENA-e dobro podnosi kod obje grupe bolesnika, ID i ITP, i da se brzina infuzije može povećati do najviše 6 ml/kg/h i kod ograničenog broja bolesnika do 8 ml/kg/h.

Nuspojave su zabilježene u manje od 10% bolesnika i bile su općenito povezane sa primjenom IVIg-a (npr. pireksija, bol u leđima, mijalgija, astenija, somnolencija i umor)

Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave niti lokalne reakcije na mjestu primjene infuzije.

Kliničke studije provedene s lijekom Ig VENA u bolesnika s kroničnom upalnom demijelinizacijskom poliradikuloneuropatijom (CIDP):

Dvostruko slijepa kontrolirana Faza III studije o podnošljivost i djelotvornosti dugotrajnog liječenja sa visokim dozama intravenskih imunoglobulina u odnosu na visoke doze intravenskog metilprednisolona (IVMP) kod CIDP (KB034) provedena je na ukupno 46 odraslih bolesnika sa CIDP, koji su randomizirani kako bi primili ili Ig VENA-u (doza: 2 g/kg/mjesec u 4 uzastopna dana 6 mjeseci) ili IVMP (doza: 2 g/mjesec u 4 uzastopna dana 6 mjeseci).

10 od 21 bolesnika liječenih s IVMP (47,6%) završilo je 6-mjesečno liječenje u usporedbi sa 21/24 bolesnika liječenih s Ig VENA-om (87,5 %) ($p = 0,0085$). Kumulativna vjerojatnost prekida liječenja bila je značajno veća u bolesnika liječenih s IVMP u odnosu na Ig VENA-u nakon 15 dana, 2 mjeseca i 6 mjeseci. Od ukupno 11 bolesnika koji su prekinuli liječenje s IVMP, osam je to napravilo zbog progresivnog pogoršanja nakon početka liječenja (5 bolesnika) ili izostanka poboljšanja nakon dva ciklusa terapije (3 bolesnika), dok je jedan imao nuspojave (gastritis) (9,1 %) i dvoje bolesnika se dobrovoljno povuklo (18,2 %). Ukupno 3 bolesnika je prekinulo liječenje s Ig VENA-om zbog progresivnog pogoršanja nakon početka liječenja (dva bolesnika), ili izostanka poboljšanja nakon dva ciklusa terapije (jedan bolesnik). Svi bolesnici, s pogoršanjem ili izostankom poboljšanja nakon IVMP ili IVIg-a su prebačeni na alternativnu terapiju dok su tri bolesnika koji su prekinuli liječenje s IVMP zbog nuspojava ili dobrovoljnog povlačenja nakon IVMP odbili daljnju terapiju.

Rezultati vezani za sekundarne ishode su sažeti u tablici dolje (statistički značajne razlike su istaknute podebljanim slovima):

	<i>Intention To Treat Population (ITT)</i>			<i>Per Protocol Population (PP)</i>		
Sekundarni cilj	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-vrijednost	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-vrijednost
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 zbroj ocjena [delta (p-vrijednost)]	+4.7 (0.0078)	+1.8 (0.1250)	0.6148	+4.0 (0.0469)	+2.0 (0.5000)	0.5473
INCAT (p-vrijednost)	0.0004	0.1877	0.3444	0.0057	0.2622	0.9065
Vibracioni rezultat – Desni medijalni maleolus (p-vrijednost)	<0.0001	0.6515	0.0380	0.0009	0.2160	0.4051

	<i>Intention To Treat Population (ITT)</i>			<i>Per Protocol Population (PP)</i>		
Sekundarni cilj	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-vrijednost	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-vrijednost
Fist jačina desno [delta (p-vrijednost)]	+19.4 (0.0005)	+5.4 (0.6169)	0.0641	+16.5 (0.0044)	+14.7 (0.0156)	0.5012
Fist jačina lijevo [delta (p-vrijednost)]	+16.9 (0.0011)	+8.8 (0.1170)	0.1358	+12.7 (0.0014)	+10.5 (0.0156)	0.3330
Vrijeme na 10 metara [delta (p-vrijednost)]	-3.2 (0.0025)	-0.5 (0.2051)	0.0800	-3.5 (0.0043)	-2.0 (0.4453)	0.2899
ONLS skala (p-vrijednost)	0.0006	0.0876	0.4030	0.0033	0.0661	0.8884
Rankin skala (p-vrijednost)	0.0006	0.0220	0.3542	0.0132	0.2543	0.8360
Rotterdam skala [delta (p-vrijednost)]	+1.4 (0.0071)	+1.3 (0.0342)	0.6465	+1.1 (0.0342)	+1.1 (0.0859)	0.4056
SF-36 QoL	+14.2 (0.0011)	+16.7 (0.0008)	0.3634	+11.1 (0.0091)	+16.0 (0.1094)	0.6518

*ITT: cijela studija (12 mjeseci); PP: faza praćenja (6 mjeseci)

Pedijatrijska populacija

U objavljenim podacima iz ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti nisu otkrivene značajne razlike u djelovanju imunoglobulina u djece u usporedbi s djelovanjem u odraslih u istoj indikaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Imunoglobulin normalni ljudski je nakon intravenske primjene odmah i potpuno biološki raspoloživ u cirkulaciji primatelja. Relativno se brzo raspodjeljuje između plazme i ekstravaskularne tekućine. Nakon približno 3 do 5 dana postiže se dinamička ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih odjeljaka.

Imunoglobulin normalni ljudski ima poluvijek od približno 26 dana. Ovaj poluvijek može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, posebno kod primarnih imunodeficijenција.

IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

U objavljenim podacima iz farmakokinetičkih ispitivanja nisu otkrivene značajne razlike u djelovanju imunoglobulina u djece u usporedbi s djelovanjem u odraslih u istoj indikaciji.

Nema podataka o farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika sa CIDP.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su sastavni dio ljudskog tijela. Štoviše, budući da primjena imunoglobulina u ispitivanjima na životinjama lako može uzrokovati nastanak antitijela, neklinički podaci o sigurnosti primjene su ograničeni. Ipak, mali broj ispitivanja na životinjama nije ukazao na posebne rizike za ljude temeljem akutnih i subakutnih ispitivanja toksičnosti.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Maltoza

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, a na osnovu dostupnih podataka, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti ikojim drugim imunoglobulinskim lijekom.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Sadržaj treba iskoristiti odmah nakon otvaranja spremnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočice lijeka od 50, 100 i 200 ml se prije uporabe, a unutar roka valjanosti, mogu čuvati na sobnoj temperaturi koja ne prelazi 25°C, maksimalno 6 uzastopnih mjeseci.

Nakon tog razdoblja, lijek se ne smije koristiti. U svakom slučaju, lijek se ne smije čuvati u hladnjaku ako je prethodno čuvan na sobnoj temperaturi.

Datum početka čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi se mora naznačiti na vanjskom pakiranju.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (halobutilna guma); jedna bočica u pakiranju.

50 ml, 100 ml i 200 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (halobutilna guma): jedna bočica i držač za bočicu u pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

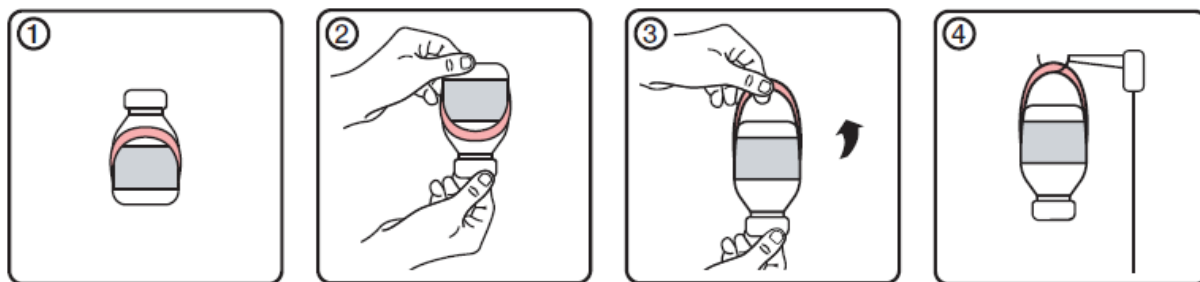
Prije primjene lijek treba poprimiti sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta.

Ne koristite otopinu ako je mutna ili sadrži talog.

Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati da se provjeri sadrži li čestice i je li promijenila boju.

Upute za uporabu držača za bočicu



1. Početni položaj bočice s naljepnicom
2. Okrenite bočicu naopako
3. Formirajte držač tako da ga uhvatite i odvojite od naljepnice
4. Objesite bočicu o stalak za infuziju

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7.NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kedrion S.p.A.
 Loc. Ai Conti
 55051 Castelvechio Pascoli
 Barga (Lucca)
 Italija

8.BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-528000748

9.DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. travanj 2010.
 Datum posljednje obnove: 11. travanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. ožujka 2023.