

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KIOVIG 100 mg/ml, infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 100 mg
(čistota nejméně 98 % IgG)

Jedna injekční lahvička 10 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1 g
Jedna injekční lahvička 25 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2,5 g
Jedna injekční lahvička 50 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 5 g
Jedna injekční lahvička 100 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 10 g
Jedna injekční lahvička 200 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 20 g
Jedna injekční lahvička 300 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 30 g

Zastoupení podtříd IgG (přibl. hodnoty):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml.

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Roztok je čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba u dospělých, dětí a dospívajících (od 0 do 18 let) u:

- syndromů primárního imunodeficitu (PID) s poruchou tvorby protilátek (viz bod 4.4),
- sekundárních imunodeficitů (SID) u pacientů trpících závažnými nebo opakovanými infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou, a buď s **prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF)***, nebo s hladinou IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň 2násobného zvýšení v titru protilátky IgG u pneumokokových vakcín s polysacharidovým nebo polypeptidovým antigenem

Imunomodulace u dospělých, dětí a dospívajících (od 0 do 18 let) u:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před operací za účelem korekce počtu krevních destiček.
- Guillain-Barrého syndromu.
- Kawasakiho choroby (v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou; viz bod 4.2).
- Chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP).
- Multifokální motorické neuropatie (MMN).

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční terapie by měla být zahájena a monitorována lékařem se zkušenostmi s léčbou imunodeficitu.

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávka v rámci substituční léčby je u každého pacienta individuální a závisí na farmakokinetické a klinické odezvě. U pacientů s podváhou nebo nadváhou může být nutné upravit dávku dle tělesné hmotnosti.

Následující režimy dávkování jsou uváděny jako doporučení.

Substituční léčba u syndromů primárního imunodeficitu

Výsledkem režimu dávkování by mělo být dosažení minimální hladiny IgG (měřeno před další infuzí) nejméně 5–6 g/l. K vyrovnání (ustálené hladiny IgG) dojde po třech až šesti měsících po zahájení léčby. Doporučená první dávka je 0,4–0,8 g/kg jednorázově, po níž následují dávky minimálně 0,2 g/kg každé tři až čtyři týdny.

Dávkování, které je potřebné k dosažení minimální hladiny 5-6 g/l, je 0,2–0,8 g/kg/měsíc. Interval mezi dávkami se po dosažení ustáleného stavu pohybuje v rozmezí od 3 do 4 týdnů.

Minimální hladiny IgG mají být průběžně měřeny a stanovovány ve spojení s incidencí infekce. Aby se snížila četnost bakteriální infekce, může být zapotřebí zvýšit dávku a zaměřit se na vyšší minimální hladiny.

Sekundární imunodeficity (jak jsou definovány v bodě 4.1.)

Doporučená dávka je 0,2–0,4 g/kg každé tři až čtyři týdny.

Minimální hladiny IgG mají být průběžně měřeny a stanovovány ve spojení s incidencí infekce. Dávka má být dle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany před infekcemi, u pacientů s přetrvávající infekcí může být nutné zvýšení; když pacient zůstává bez infekce, lze zvážit snížení dávky.

Primární imunitní trombocytopenie

Existují dvě alternativní schémata léčby:

- 0,8-1 g/kg podáno jeden den; tuto dávku lze opakovat jednou za 3 dny
- 0,4 g/kg podáváno denně po dobu dvou až pěti dnů.

V případě relapsu je možné léčbu zopakovat.

Guillain-Barrého syndrom

0,4 g/kg/den po dobu až 5 dnů (možné opakované dávkování v případě relapsu).

Kawasakiho choroba

Je třeba podat 2 g/kg jako jednu dávku. Pacienti by měli podstoupit doprovodnou léčbu kyselinou acetylsalicylovou.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)

Úvodní dávka: 2 g/kg rozdělená do 2–5 po sobě následujících dnů.

Udržovací dávky:

1 g/kg během 1–2 po sobě následujících dnů každé 3 týdny.

Po každém cyklu je nutno vyhodnotit účinek léčby: pokud po 6 měsících není pozorován žádný léčebný účinek, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, o dlouhodobé léčbě rozhodne lékař dle svého uvážení na základě odpovědi pacienta na léčbu a odpovědi na její udržování. Může být nutné upravit dávkování a intervaly dle individuálního průběhu onemocnění.

Multifokální motorická neuropatie (MMN)

Úvodní dávka: 2 g/kg podávaná po dobu 2–5 po sobě následujících dnů.

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů po dobu 2–5 dnů.

Po každém cyklu je nutno vyhodnotit účinek léčby; pokud po 6 měsících není pozorován žádný léčebný účinek, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, o dlouhodobé léčbě rozhodne lékař dle svého uvážení na základě odpovědi pacienta na léčbu a odpovědi na její udržování. Může být nutné upravit dávkování a intervaly dle individuálního průběhu onemocnění.

Doporučené režimy dávkování jsou shrnuty v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Interval injekcí
Substituční léčba u primárního imunodeficitu	úvodní dávka: 0,4–0,8 g/kg udržovací dávka: 0,2–0,8 g/kg	každé 3-4 týdny pro zajištění minimální hladiny IgG alespoň 5-6 g/l
Substituční léčba u sekundárního imunodeficitu	0,2–0,4 g/kg	každé 3-4 týdny pro zajištění minimální hladiny IgG alespoň 5-6 g/l
<u>Imunomodulace:</u>		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8-1 g/kg nebo 0,4 g/kg/d	první den; lze jedenkrát opakovat během tří dnů po dobu 2-5 dnů
Guillain-Barrého syndrom	0,4 g/kg/d	po dobu 5 dnů
Kawasakiho choroba	2 g/kg	v jedné dávce v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou

Indikace	Dávka	Interval injekcí
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	úvodní dávka: 2 g/kg udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách během 2–5 dnů každé 3 týdny během 1–2 dnů
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	úvodní dávka: 2 g/kg udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	podáváno po dobu 2–5 dnů každé 2 až 4 týdny nebo každých 4 až 8 týdnů během 2–5 dnů

Pediatriká populace

Podávání dětem a dospívajícím (od 0 do 18 let) není odlišné od podávání dospělým, protože dávkování je u každé indikace dáno tělesnou hmotností a upravováno dle klinického přínosu u výše zmíněných stavů.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by vyžadovaly úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávky, pokud není klinicky opodstatněná, viz bod 4.4.

Starší populace

Není nutná úprava dávky, pokud není klinicky opodstatněná, viz bod 4.4.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Normální lidský imunoglobulin má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 0,5 ml/kg TH/h po dobu 30 minut. Je-li dobře snášen (viz bod 4.4), může být rychlost podání postupně zvýšena na maximum 6 ml/kg TH/h. Klinické zkušenosti u omezeného počtu pacientů rovněž ukazují, že dospělí pacienti s PID mohou tolerovat rychlost podání až 8 ml/kg TH/h. Další informace o opatřeních pro použití viz bod 4.4.

Je-li zapotřebí naředění před infuzí, může být KIOVIG ředěn 5% roztokem glukózy na konečnou koncentraci 50 mg/ml (5% imunoglobulin). Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Při výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků v souvislosti s infuzí by měla být snížena rychlost infuze nebo by měla být infuze zastavena.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zvláště u pacientů s protilátkami proti IgA.

Pacienti se selektivním deficitem IgA, u kterých se vytvořily protilátky na IgA, protože podání přípravku s obsahem IgA může způsobit anafylaxi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce na infuzi

Některé závažné nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, zrudnutí, třesavka, myalgie, sípání, tachykardie, bolest v dolní části zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí infuze. Doporučenou rychlost infuze uvedenou v bodě 4.2 je nutno pečlivě dodržovat. Pacienti musejí být během infuze pozorně monitorováni a pečlivě sledováni s ohledem na výskyt jakýchkoli symptomů během infuze.

K některým nežádoucím účinkům může docházet častěji:

- v případě vysoké rychlosti infuze,
- u pacientů, kterým je normální lidský imunoglobulin podáván poprvé, nebo, ve vzácných případech, je-li přípravek obsahující normální lidský imunoglobulin nahrazen jiným alternativním přípravkem nebo pokud od posledního podání uplynula dlouhá doba
- u pacientů s neléčenou infekcí nebo doprovodným chronickým zánětem.

Preventivní opatření pro použití

Případným komplikacím lze často předejít, když se ujistíte, že pacienti:

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin po počáteční pomalé injekci přípravku (0,5 ml/kg TH/h);
- jsou během infuze pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt jakýchkoli symptomů. Zvláště pacienti bez předchozí aplikace normálního lidského imunoglobulinu, pacienti, kteří dříve používali jiný intravenózní imunoglobulin (IVIg), a pacienti, u nichž od předchozí aplikace uplynula dlouhá doba, mají být monitorováni v nemocnici během první infuze i po dobu jedné hodiny po první infuzi, aby bylo možno zjistit případné nežádoucí příznaky. Ostatní pacienti mají být sledováni po dobu alespoň 20 minut po podání.

Podávání IVIg u všech pacientů vyžaduje:

- dostatečnou hydrataci před zahájením infuze IVIg,
- sledování výdeje moči,
- sledování hladiny kreatininu v séru,
- sledování známek a příznaků trombózy,
- hodnocení viskozity krve u pacientů s rizikem hyperviskozity,
- vyhnutí se souběžnému podávání kličkových diuretik (viz bod 4.5).

V případě nežádoucího účinku se buď musí snížit rychlost podávání infuze, nebo musí být infuze ukončena. Vhodná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Je-li třeba u pacientů s diabetes mellitus naředit přípravek KIOVIG na nižší koncentraci, je možno znovu zvážit použití roztoku 5% glukózy.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů

- s nezjistitelným IgA, kteří mají protilátky proti IgA,
- kteří tolerovali předchozí léčbu lidským normálním imunoglobulinem.

V případě šoku je třeba použít běžný lékařský postup léčby šoku.

Tromboembolismus

Bylo klinicky prokázáno, že existuje souvislost mezi aplikací IVIg a tromboembolickými příhodami, jako je infarkt myokardu, cévní mozková příhoda (včetně mrtvice), plicní embolie a hluboké žilní trombózy. Předpokládá se, že tyto příhody souvisejí s relativním zvýšením viskozity krve, způsobeným vysokým přílivem imunoglobulinu u rizikových pacientů. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování a infuzi IVIg u obézních pacientů a u pacientů, u nichž již existuje riziko výskytu trombotických příhod, (jako je ateroskleróza v anamnéze, kombinace kardiovaskulárních rizikových faktorů, pokročilý věk, zhoršený minutový srdeční výdej, hypertenze, podávání estrogenů, diabetes mellitus a anamnéza cévního onemocnění nebo trombotických epizod, u pacientů se získanými nebo dědičnými trombofiliemi, hyperkoagulačními poruchami, u pacientů, kteří jsou dlouhou dobu imobilizováni, u silně hypovolemických pacientů a u pacientů s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve, u pacientů se zavedeným cévním katétre a u pacientů s vysokou dávkou a rychlou infuzí).

U pacientů léčených IVIg se může objevit hyperproteinemie, zvýšená viskozita séra a následná relativní pseudohyponatrémie. Na výše uvedené skutečnosti musí brát lékaři ohled, jelikož zahájení léčby pravé hyponatrémie (např. snížení volné vody v séru) může u těchto pacientů vést k dalšímu zvýšení viskozity séra a vzniku případné predispozice k tromboembolickým příhodám.

U pacientů s rizikem tromboembolických nežádoucích účinků je nutné IVIg podávat při minimální rychlosti infuze a minimálních dávkách.

Akutní renální selhání

U pacientů podstupujících léčbu IVIg byly rovněž hlášeny případy akutního renálního selhání. Mezi tyto nežádoucí účinky patří akutní renální selhání, akutní tubulární nekróza, proximální tubulární nefropatie a osmotická nefróza. Ve většině případů byly zjištěny rizikové faktory, například již existující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolemie, nadváha, průvodní léčba nefrotoxickými léčivými přípravky, věk nad 65 let, sepse, hyperviskozita nebo paraproteinemie.

Před infuzí IVIg je nutno zhodnotit renální parametry, zejména u pacientů, u nichž se má za to, že mají potenciálně zvýšené riziko rozvoje akutního renálního selhání, a zhodnocení ve vhodných intervalech opakovat. U pacientů ohrožených akutním renálním selháním je nutno podávat IVIg s minimální možnou rychlostí infuze a velikostí dávky. V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušování léčby IVIg.

Zprávy o dysfunkci ledvin a akutním renálním selháním byly spojovány s použitím mnoha registrovaných IVIg obsahujících různé pomocné látky, jako je sacharóza, glukóza a maltóza; z celkového počtu však nepoměrnou část představují ty, které obsahují sacharózu jako stabilizátor. U rizikových pacientů lze zvážit použití IVIg neobsahujících tyto pomocné látky. Přípravek KIOVIG neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Akutní plicní poranění v souvislosti s transfuzí (TRALI)

U pacientů dostávajících IVIg byly hlášeny případy akutního nekardiogenního pulmonálního edému (akutní plicní poranění v souvislosti s transfuzí, TRALI) u pacientů, kterým byl podáván IVIg (včetně přípravku KIOVIG). TRALI se vyznačuje závažnou hypoxií, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během nebo do 6 hodin po transfuzi, často do 1–2 hodin. Příjemci IVIg proto musí být monitorováni a v případě nežádoucích plicních reakcí je nutno infuzi IVIg ihned zastavit. TRALI je stav, který potenciálně ohrožuje život a vyžaduje okamžitou léčbu na JIP.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až po dva dny po zahájení léčby IVIg. Studie mozkomíšního moku často vykazují pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, zejména

z granulocytárních řad, a zvýšené hladiny proteinů až na několik set mg/dl. AMS se může vyskytovat častěji v případě léčby IVIg za použití vysokých dávek (2 g/kg).

Pacienti vykazující tyto známky a příznaky mají být důkladně neurologicky vyšetřeni, včetně studií mozkomíšního moku, aby se vyloučily jiné příčiny meningitidy.

Přerušení léčby IVIg mělo během několika dní za důsledek vymizení příznaků AMS bez dalších následků.

V údajích získaných po uvedení přípravku KIOVIG na trh nebyla pozorována žádná zjevná korelace mezi AMS a vyššími dávkami. Vyšší výskyt AMS byl pozorován u žen.

Hemolytická anémie

IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a podnítit obalení červených krvinek imunoglobulinem in vivo, a způsobit tak přímou antiglobulinovou reakci (Coombsův test) a, zřídka, hemolýzu. Sekundárně k léčbě IVIg se může rozvinout hemolytická anémie kvůli snazší sekvestraci erytrocytů (RBC). U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a symptomy hemolýzy. (Viz bod 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Po léčbě IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo epizody neutropenie, někdy závažné. Toto obvykle nastává během několika hodin nebo dnů po podání IVIg a odezní spontánně během 7 až 14 dnů.

Interference se sérologickými testy

Po aplikaci imunoglobulinu může v krvi pacienta dojít k přechodnému vzestupu pasivně přenesených protilátek, a tím ke vzniku zavádějících pozitivních výsledků u sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti erytrocytárním antigenům, například A, B, D, může ovlivnit některé sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Podávání přípravku KIOVIG může vést k falešně pozitivním výsledkům analýz k diagnostice plísňových infekcí, které závisí na detekci beta-D-glukanů. Tento stav může přetrvávat týdny po infuzi přípravku.

Přenosná agens

KIOVIG se vyrábí z lidské plazmy. Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekčních agens zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou HIV, HBV a HCV, a u neobalených virů HAV a parvoviru B19.

Klinické zkušenosti potvrzují, že k přenosu viru hepatitidy A nebo parvoviru B19 prostřednictvím imunoglobulinů nedochází, a také se předpokládá, že obsah protilátek významně přispívá k protivirové ochraně.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pediatrická populace

Neexistují žádná specifická pediatrická rizika spojená s výše uvedenými nežádoucími účinky. Pediatrickí pacienti mohou být citlivější na objemové přetížení (viz bod 4.9).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé atenuované virové vakcíny

Podávání imunoglobulinů může na dobu minimálně 6 týdnů a maximálně 3 měsíců snížit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, například proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím. Mezi podáním tohoto přípravku a vakcinací živou atenuovanou virovou vakcínou by měla uplynout doba 3 měsíců. U spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je u pacientů, kteří mají dostat vakcínu proti spalničkám, nejprve třeba zkontrolovat stav protilátek.

Ředění přípravku KIOVIG 5% roztokem glukózy může vést ke zvýšení hladiny glukózy v krvi.

Kličková diuretika

Vyhňte se současnému podání kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Uvedené interakce se týkají dospělých i dětí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku během těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, proto by přípravek měl být u těhotných a kojících žen podáván jen s velkou opatrností. Zjistilo se, že IVIg prochází placentou, a to vzrůstající měrou během třetího trimestru. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nepředpokládají negativní vliv na průběh těhotenství nebo na plod či novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny, jejichž místem vstupu je sliznice. Neočekávají se žádné nepříznivé účinky na kojeného novorozence/kojence.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že nelze očekávat žádné škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna některými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem KIOVIG. Pacienti, kteří mají během léčby nežádoucí reakce, by měli před započatím řízení nebo obsluhy strojů počkat, až tato reakce pomine.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky jako je třesavka, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nevolnost, artralgie, pokles krevního tlaku a mírná bolest v dolní části zad.

Vzácně mohou normální lidské imunoglobuliny způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i v případě, že se při předchozí aplikaci přecitlivělost nevyskytla.

Po podání normálního lidského imunoglobulinu byly pozorovány případy reverzibilní aseptické meningitidy a vzácné případy přechodných kožních reakcí (včetně kožního lupus erythematosus – četnost neznámá). U pacientů byly pozorovány reverzibilní hemolytické reakce, a to zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB. Po vysokých dávkách léčby IVIg se ve vzácných případech může rozvinout hemolytická anémie vyžadující transfuzi (viz také bod 4.4).

Byl pozorován vzestup hladiny sérového kreatininu a/nebo akutní renální selhání.

Velmi vzácně: tromboembolické reakce jako jsou infarkt myokardu, mozková příhoda, plicní embolie a hluboké žilní trombózy.

Případy akutního plicního poranění v souvislosti s transfuzí (TRALI).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené tabulky jsou v souladu s klasifikací orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC a úroveň upřednostňovaných termínů). Tabulka 1 zobrazuje nežádoucí účinky z klinických studií a tabulka 2 zobrazuje NÚ po uvedení na trh.

Četnosti byly posouzeny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každého seskupení četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 1		
Četnost výskytu nežádoucích účinků (NÚ) – v klinických studiích s přípravkem KIOVIG		
Třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Bronchitida, nasofaryngitida	Časté
	Chronická sinusitida, plísňové infekce, infekce, ledvinové infekce, sinusitida, infekce horních dýchacích cest, infekce močových cest, bakteriální infekce močových cest, aseptická meningitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie, lymfadenopatie	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce	Méně časté
Endokrinní poruchy	Poruchy štítné žlázy	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Časté
Psychiatrické poruchy	Nespavost, úzkost	Časté
	Podrážděnost	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať, migréna, parestezie, hypestezie	Časté
	Amnézie, dysarthrie, porucha chuti, poruchy rovnováhy, tremor	Méně časté

Tabulka 1 Četnost výskytu nežádoucích účinků (NÚ) – v klinických studiích s přípravkem KIOVIG		
Třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy oka	Konjunktivitida	Časté
	Bolest oka, otok oka	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo, tekutina ve středním uchu	Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze	Velmi časté
	Návaly	Časté
	Periferní chlad, zánět žil	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel, vodnatý výtok z nosu, astma, nazální kongesce, orofaryngeální bolest, dyspnoe	Časté
	Orofaryngeální otok	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté
	Průjem, zvracení, bolest břicha, dyspepsie	Časté
	Břišní distenze	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté
	Kontuze, svědění, kopřivka, dermatitida, erytém	Časté
	Angioneurotický edém, akutní kopřivka, studené pocení, fotosenzitivní reakce, noční pocení, hyperhidróza	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad, artralgie, bolest končetin, myalgie, svalové křeče, svalová slabost	Časté
	Svalové záškuby	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální reakce (např. bolest/otok/reakce/svědění v místě infuze), horečka, únava	Velmi časté
	Třesavka, edém, onemocnění podobné chřipce, hrudní diskomfort, bolest na hrudi, astenie, malátnost, ztuhlost	Časté
	Tíseň na hrudi, pocit horka, pocit pálení, otok	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, snížený počet bílých krvinek, zvýšená alaninaminotransferáza, snížený hematokrit, snížený počet červených krvinek, zvýšená dechová frekvence	Méně časté

Tabulka 2 Nežádoucí účinky (NÚ) po uvedení na trh		
Třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Hemolýza	Není známo
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok	Není známo
Poruchy nervového systému	Tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda	Není známo
Srdeční poruchy	Infarkt myokardu	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze, hluboká žilní trombóza	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Plicní embolie, plicní edém	Není známo
Vyšetření	Pozitivní přímý Coombsův test, snížená saturace kyslíkem	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Akutní plicní poranění v souvislosti s transfuzí	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Svalové záškuby a slabost byly hlášeny pouze u pacientů s MMN.

Pediatrická populace

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k převodnění a hyperviskozitě, zvláště u rizikových pacientů, například u pacientů v pokročilém věku nebo u pacientů se srdeční poruchou nebo poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Menší děti ve věku do 5 let mohou být obzvláště citlivé na objemové přetížení; proto je u této populace potřeba důkladně vypočítat dávkování. U dětí s Kawasakiho chorobou existuje obzvláště vysoké riziko kvůli skrytému srdečnímu poškození, a proto je potřeba dávku a četnost podávání velmi pečlivě kontrolovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoserá a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární podání, kód ATC: J06BA02

Normální lidský imunoglobulin obsahuje především imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v běžné populaci. Zpravidla se připravuje ze směsi lidské plazmy od minimálně 1 000 dárců. Jeho rozložení podtříd imunoglobulinu G je téměř stejné jako v nativní lidské plazmě. Odpovídající dávky tohoto léčivého přípravku mohou zvýšit abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G do normálního rozmezí.

Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba, nebyl ještě zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Pediatrická populace

Neexistují teoretické ani pozorované rozdíly mezi účinkem imunoglobulinů u dětí v porovnání s dospělými.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Normální lidský imunoglobulin je v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání okamžitě a plně biologicky dostupný. Je rozdělován relativně rychle mezi plazmu a extravaskulární tekutinu; přibližně po 3-5 dnech je dosaženo rovnováhy mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem.

Farmakokinetické parametry přípravku KIOVIG byly stanoveny ve dvou klinických studiích u pacientů s PID a ITP v Evropě a USA. V těchto studiích bylo léčeno celkem 83 subjektů ve věku od 2 let dávkami 300 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti každých 21 až 28 dní po dobu 6 až 12 měsíců. Medián poločasu IgG po podání přípravku KIOVIG byl 32,5 dne. Tento poločas se může u jednotlivých pacientů lišit, zvláště u primárního imunodeficitu. Farmakokinetické parametry přípravku jsou shrnuty v tabulce níže. Všechny parametry byly hodnoceny zvláště ve třech věkových skupinách, u dětí (do 12 let, n=5), adolescentů (13 až 17 let, n=10) a dospělých (od 18 let, n=64). Hodnoty získané ze studií s přípravkem KIOVIG jsou srovnatelné s parametry zjištěnými u jiných lidských imunoglobulinů.

Souhrn farmakokinetických parametrů přípravku KIOVIG						
Parametr	Děti (do 12 let)		Adolescenti (13 až 17 let)		Dospělí (od 18 let)	
	Medián	95% IS*	Medián	95% IS*	Medián	95% IS*
Konečný poločas (dny)	41,3	20,2 až 86,8	45,1	27,3 až 89,3	31,9	29,6 až 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (minimální hladina)	2,28	1,72 až 2,74	2,25	1,98 až 2,64	2,24	1,92 až 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (maximální hladina)	4,44	3,30 až 4,90	4,43	3,78 až 5,16	4,50	3,99 až 4,78
In vivo recovery (%)	121	87 až 137	99	75 až 121	104	96 až 114
Přírůstek recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 až 2,60	2,09	1,78 až 2,65	2,17	1,99 až 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (plocha pod křivkou)	1,49	1,34 až 1,81	1,67	1,45 až 2,19	1,62	1,50 až 1,78

* IS – interval spolehlivosti

IgG a IgG komplexy jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidského těla.

Bezpečnost přípravku KIOVIG byla prokázána v řadě předklinických studií. Předklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity u zvířat nelze provést vzhledem k indukci a interferenci vznikajících protilátek proti heterologním proteinům. Jelikož klinické zkušenosti neposkytují žádný důkaz karcinogenního potenciálu imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie u heterogenních druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky ani s jinými IVIg.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Je-li požadováno zředění na nižší koncentraci, doporučuje se použít přípravek okamžitě po naředění. Stabilita přípravku KIOVIG před použitím po naředění 5% roztokem glukózy na finální koncentraci 50 mg/ml (5% imunoglobulin) byla prokázána po dobu 21 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a stejně tak při teplotě 28 °C až 30 °C, tyto studie však nezahrnovaly aspekty mikrobiální kontaminace a bezpečnosti.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 25, 50, 100, 200 ml nebo 300 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I) s uzávěrem (brombutyl).
Velikost balení: 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek před použitím zahřejte na pokojovou teplotu nebo tělesnou teplotu.

Je-li požadováno ředění, doporučuje se 5% roztok glukózy. Pro získání roztoku imunoglobulinu 50 mg/ml (5%) má být KIOVIG 100 mg/ml (10%) zředěn odpovídajícím objemem roztoku glukózy. Doporučuje se minimalizovat riziko mikrobiální kontaminace během ředění.

Před podáním přípravku KIOVIG zkontrolujte vizuálně případnou přítomnost částic a změnu barvy. Roztok musí být čirý nebo lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené, nebo roztoky, v nichž se nacházejí usazeniny.

KIOVIG podávejte pouze intravenózně. Jiné cesty podání nebyly hodnoceny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 6. prosince 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.