

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna100 mg
(czystość co najmniej 98% IgG)

Każda fiolka 10 ml zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 25 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka 300 ml zawiera: 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład poszczególnych podklas IgG (wartości przybliżone):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9\%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6\%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4\%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7\%$

Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mikrogramów/ml.

Wytworzono z osocza od dawców ludzkich.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- Zespoły pierwotnych niedoborów odporności (ang. primary immunodeficiency syndromes, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- Wtórne niedobory odporności (ang. secondary immunodeficiencies, SID) u pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których **brak jest wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)*** lub stężenie IgG w surowicy wynosi $< 4 \text{ g/l}$.

*PSAF = niemożność uzyskania co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionkę polisacharydową i polipeptydową przeciwko pneumokokom

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. primary immune thrombocytopenia, ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi.
- Zespół Guillain-Barré.
- Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2).
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP).
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy, MMN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka oraz schemat dawkowania zależą od wskazań do stosowania produktu leczniczego.

W terapii zastępczej może zachodzić potrzeba ustalenia indywidualnej dawki leku dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. U pacjentów z nadwagą lub niedowagą może zaistnieć konieczność dostosowania dawki ustalanej w oparciu o masę ciała.

Poniższe schematy dawkowania podano jako wskazówkę.

Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności

Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejnym wlewem dożylnym) o wartości co najmniej 5 do 6 g/l. Zrównoważenie poziomu przeciwciał (stężenia IgG w stanie stacjonarnym) wymaga od trzech do sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4-0,8 g/kg, po czym podaje się dawkę co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Do osiągnięcia stężenia minimalnego, wynoszącego 5-6 g/l jest wymagana dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stanu stacjonarnego wynosi 3-4 tygodnie.

Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń bakteryjnych może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania wyższego stężenia minimalnego.

Wtórne niedobory odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg co trzy lub cztery tygodnie.

Należy dokonywać oznaczania i oceny stężeń minimalnych IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem konieczne może być zwiększenie dawki; w przypadku niewystępowania zakażenia u pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8-1 g/kg w pierwszym dniu leczenia, dawkę można powtórzyć jeden raz w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg na dobę przez okres od dwóch do pięciu dni.

Leczenie można powtórzyć w przypadku nawrotu choroby.

Zespół Guillain-Barré

0,4 g/kg/dobę przez okres 5 dni (możliwe jest powtórzenie dawki w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Należy podawać 2 g/kg w postaci pojedynczej dawki. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres 2-5 kolejnych dni

Dawki podtrzymujące:

1 g/kg przez okres 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie

Efekt leczenia powinien być oceniany po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie powinno zostać przerwane.

W przypadku, gdy leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące.

Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 2-5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2-4 tygodnie lub 2 g/kg co 4-8 tygodni przez 2-5 dni.

Efekt leczenia powinien być oceniany po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie powinno zostać przerwane.

W przypadku, gdy leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące.

Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

W poniższej tabeli podsumowano zalecenia dotyczące dawki leku:

Wskazania do stosowania	Dawka	Częstość iniekcji
Leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności	dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg dawka podtrzymująca: 0,2-0,8 g/kg	co 3-4 tygodnie do uzyskania stężenia minimalnego IgG wynoszącego co najmniej 5-6 g/l
Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności	0,2-0,4 g/kg	co 3-4 tygodnie do uzyskania stężenia minimalnego IgG wynoszącego co najmniej 5-6 g/l

Wskazania do stosowania	Dawka	Częstość iniekcji
<u>Immunomodulacja:</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8-1 g/kg lub 0,4 g/kg/dobę	w 1. dniu, możliwość jednokrotnego powtórzenia dawki w ciągu 3 dni przez 2-5 dni
Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg/dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w jednej dawce w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	dawka początkowa: 2 g/kg dawka podtrzymująca: 1 g/kg	w dawkach podzielonych przez okres 2-5 dni co 3 tygodnie przez okres 1-2 dni
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	dawka początkowa: 2 g/kg dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	przez 2-5 dni co 2-4 tygodnie lub co 4-8 tygodni przez okres 2-5 dni

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest określone na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione, patrz punkt 4.4.

Osoby w podeszłym wieku

Nie należy dostosowywać dawki, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

Normalną immunoglobulinę ludzką należy podawać we wlewie dożylnym z początkową szybkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji (patrz punkt 4.4) szybkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do wartości 6 ml/kg/godz. Dane kliniczne uzyskane od ograniczonej liczby pacjentów wskazują ponadto, że pacjenci dorośli z pierwotnym niedoborem odporności (PNO) mogą tolerować szybkość podawania aż do 8 ml/kg/godz. Dodatkowe środki ostrożności dotyczące stosowania, patrz punkt 4.4.

Jeżeli wymagane jest rozcieńczenie przed wlewem, to KIOVIG można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do docelowego stężenia 50 mg/ml (5% immunoglobulina). Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od wlewu należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować wystąpienie reakcji anafilaktycznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcja na wlew dożylny

Niektóre ciężkie działania niepożądane (np. ból głowy, zaczerwienie skóry, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i obniżone ciśnienie krwi) mogą być związane z szybkością podawania wlewu dożylnego. Należy ściśle przestrzegać zalecanych szybkości podawania, przedstawionych w punkcie 4.2. Podczas podawania leku należy starannie monitorować pacjentów i obserwować ich stan, by zauważyć wszelkie objawy niepożądane.

Pewne działania niepożądane mogą występować częściej:

- w przypadku dużej szybkości podawania wlewu dożylnego
- u pacjentów otrzymujących normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy albo, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu leczniczego normalnej immunoglobuliny ludzkiej lub po dłuższej przerwie od czasu ostatniego podania leku.
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką poprzez początkowe powolne wstrzyknięcie produktu leczniczego (0,5 ml/kg mc/godz.);
- w ciągu całego okresu podawania leku są starannie monitorowani w poszukiwaniu wszelkich objawów. Szczególnie pacjenci nie leczeni wcześniej normalną immunoglobuliną ludzką, pacjenci otrzymujący dotychczas alternatywny produkt leczniczy IVIg oraz ci, u których od poprzedniego wlewu upłynął długi okres, powinni być monitorowani w szpitalu podczas podawania pierwszego wlewu i w pierwszej godzinie po jego podaniu w celu wykrycia oznak możliwych działań niepożądanych. Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez okres przynajmniej 20 minut po podaniu leku.

W przypadku wszystkich pacjentów podawanie produktów leczniczych IVIg powoduje konieczność:

- dostatecznego nawodnienia przed rozpoczęciem wlewu dożylnego IVIg,
- monitorowania objętości wydalanego moczu,
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy,
- monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy,
- ocena lepkości krwi u pacjentów narażonych na ryzyko zwiększonej lepkości krwi,
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać wlew dożylny. Wymagane leczenie zależy od istoty i ciężkości przebiegu działania niepożądanego.

Jeżeli u pacjentów chorych na cukrzycę wymagane jest rozcieńczenie produktu leczniczego KIOVIG do mniejszych stężeń, to można rozważyć użycie do rozcieńczania 5% roztworu glukozy.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Anafilaksja może wystąpić u pacjentów

- z niewykrywalnym stężeniem IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- uprzednio dobrze tolerujących leczenie normalną immunoglobuliną ludzką

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

Reakcje zakrzepowo-zatorowe

Istnieją kliniczne dowody potwierdzające związek pomiędzy podawaniem IVIg i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zatorowość płucna i zakrzepice żył głębokich; przypuszcza się, że ich występowanie jest związane z relatywnym wzrostem lepkości krwi wskutek wysokiej podaży immunoglobulin u pacjentów narażonych. Należy zachować ostrożność, przepisując i podając wlewy dożylne IVIg u pacjentów z nadwagą oraz u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych, (takimi jak miażdżycza tętnic stwierdzona w wywiadzie, liczne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, podeszły wiek, zmniejszenie pojemności minutowej serca, nadciśnienie, stosowanie estrogenów, cukrzyca, schorzenia naczyniowe bądź epizody zakrzepowe stwierdzone w wywiadzie, u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, zaburzeniami związanymi z nadkrzepliwością, u pacjentów po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią oraz z chorobami zwiększającymi lepkość krwi, u pacjentów z umieszczonymi cewnikami żylnymi oraz u pacjentów otrzymujących szybkie i wysokodawkowe wlewy).

U pacjentów otrzymujących leczenie IVIg może wystąpić hiperproteinemia, zwiększenie lepkości surowicy oraz następcza pseudohiponatremia. Lekarze muszą to wziąć pod uwagę, ponieważ rozpoczęcie leczenia hiponatremii (tj. obniżenie ilości wolnej wody w surowicy) u pacjentów z pseudohiponatremią może doprowadzić do dalszego zwiększenia lepkości surowicy i możliwego predysponowania do epizodów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów narażonych na niepożądane reakcje zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać przy minimalnej stosowanej szybkości wlewu i dawce.

Ostra niewydolność nerek

Donoszono o przypadkach ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych produktami leczniczymi IVIg. Obejmują one ostrą niewydolność nerek, ostrą martwicę kanalików nerkowych, nefropatię kanalików bliższych i nerczycę osmotyczną. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat, posocznica, zwiększona lepkość krwi lub paraproteinemia.

Oceny parametrów nerkowych należy dokonać przed wlewem dożylnym IVIg, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a następnie w odpowiednich odstępach czasu. W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek produkty lecznicze IVIg powinno się podawać z minimalną szybkością

wlewu dożylnego oraz w najmniejszych stosowanych dawkach. W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie leczenia produktami leczniczymi IVIg.

Chociaż wspomniane doniesienia dotyczące dysfunkcji i ostrej niewydolności nerek były związane z zastosowaniem wielu dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych IVIg zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, to jednak produkty lecznicze zawierające sacharozę jako stabilizator miały nieproporcjonalnie duży udział w ogólnej liczbie przypadków. W przypadku pacjentów z grup ryzyka można rozważać zastosowanie produktów leczniczych IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy KIOVIG nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg (w tym KIOVIG) zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc, ang. Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI). TRALI charakteryzuje się występowaniem ciężkiego niedotlenienia, duszności, przyspieszonego oddechu, sinicy, gorączki i obniżonego ciśnienia krwi. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie lub w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin od transfuzji. Z tego powodu pacjenci otrzymujący produkty lecznicze IVIg muszą być monitorowani pod kątem płucnych działań niepożądanych, a w razie wystąpienia takich działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew dożylny. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej terapii.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (AMS)

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS). Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

Pacjenci, u których występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw.

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego KIOVIG nie obserwowano wyraźnej korelacji między AMS oraz wyższymi dawkami. Większą częstość występowania AMS obserwowano u kobiet.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grupowe krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach in vivo powlekanie krwinek czerwonych immunoglobulinami, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i rzadko hemolizę. W wyniku terapii IVIg (w tym produktem leczniczym KIOVIG) może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Biorcy IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/Leukopenia

Zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów i (lub) epizody neutropenii (czasami ciężkie) po zastosowaniu leczenia produktami IVIg. Występują one zwykle w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu produktów IVIg i ustępują samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

Interakcje z testami serologicznymi

Po podaniu wlewu dożylnego immunoglobulin, przemijające zwiększenie poziomu we krwi różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał, może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych.

Bierna transmisja przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócać wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Podawanie produktu leczniczego KIOVIG może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tygodnie po wlewie produktu.

Czynniki zakaźne

Produkt KIOVIG jest wytwarzany z osocza ludzkiego. Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu unieczynnienia/usunięcia wirusów. Pomimo to, w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów oraz innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV i parwovirus B19.

Z doświadczeń klinicznych wynika, że nie występują przypadki transmisji wirusa zapalenia wątroby typu A czy parwovirusa B19 za pośrednictwem produktu leczniczego immunoglobulin; przypuszcza się, że zawartość przeciwciał w leku ma istotny udział w ochronie przeciwko tym wirusom.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie występują żadne szczególne zagrożenia dotyczące któregośkolwiek z wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych. Ta grupa wiekowa może być bardziej podatna na przeciążenie nadmierną objętością płynów (patrz punkt 4.9).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirusy odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej, przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu niniejszego produktu leczniczego powinien upłynąć okres 3 miesięcy przed podaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami. W przypadku szczepionki przeciwko odrze wspomniane zmniejszenie jej działania może utrzymywać się do 1 roku. Zatem u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze powinno się sprawdzać poziom przeciwciał.

Rozcieńczenie produktu leczniczego KIOVIG za pomocą 5% roztworu glukozy może spowodować podwyższenie stężenia glukozy we krwi.

Diuretyki pętlowe

Unikanie jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono do tej pory badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży; dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Wykazano, że produkty lecznicze IVIg przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez śluzówkę. Nie przewiduje się żadnego negatywnego wpływu na noworodki/dzieci karmione piersią.

Płodność

Doświadczenia kliniczne z immunoglobulinami sugerują, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane związane z produktem leczniczym KIOVIG mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci doświadczający podczas leczenia działań niepożądanych powinni poczekać na ich ustąpienie przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Mogą niekiedy występować takie działania niepożądane, jak: dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców.

Rzadko normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet wówczas, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po poprzednim podaniu leku.

Po podawaniu normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym toczень rumieniowaty skórny – nieznana częstość występowania). U pacjentów, zwłaszcza mających grupy krwi A, B i AB, obserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. Po zastosowaniu wysokiej dawki leczenia IVIg rzadko może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca przetoczenia (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał serca, udar, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.

Przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabele poniżej przedstawiają klasyfikację układów narządowych MedDRA. W Tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, a w Tabeli 2 — działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości występowania oceniano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego KIOVIG		
Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła	Często
	Przewlekłe zapalenie zatok, zakażenia grzybicze, zakażenia, zakażenia nerek, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, bakteryjne zakażenia dróg moczowych, aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, limfadenopatia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia czynności tarczycy	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, lęk	Często
	Drażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórno	Często
	Amnezja, dyzartria, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Często
	Ból oka, obrzęk oka	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, płyn w uchu środkowym	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często

Tabela 1 Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego KIOVIG		
Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
	Zaczerwienienie twarzy	Często
	Ochłodzenie obwodowych części ciała, zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, duszności	Często
	Obrzęk śluzówki jamy ustnej i gardła	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność	Często
	Rozdęcie brzucha	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Skłonność do siniaków, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, rumień	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, ostra pokrzywka, zimne poty, reakcje nadwrażliwości na światło, nocne poty, nadmierne pocenie się	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców, bóle stawów, bóle kończyn, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni	Często
	Drganie pęczkowe mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny miejscowe (np. ból w miejscu wlewu, obrzęk, odczyn/świąd), gorączka, zmęczenie	Bardzo często
	Dreszcze, obrzęk, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, stężenie mięśni	Często
	Ucisk w klatce piersiowej, uczucie gorąca, uczucie pieczenia, obrzęk	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie częstości oddechów	Niezbyt często

Tabela 2 Częstość działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu		
Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny	Nie znana

Tabela 2 Częstość działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu		
Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijający napad niedokrwienności, mózgowy epizod naczyniowy	Nie znana
Zaburzenia serca	Zawał serca	Nie znana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, zakrzepica żył głębokich	Nie znana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna, obrzęk płuc	Nie znana
Badania diagnostyczne	Dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, zmniejszenie nasycenia tlenem	Nie znana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc	Nie znana

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Drżenia pęczkowe i osłabienie mięśni zgłaszano tylko u pacjentów z MMN.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Kwestie bezpieczeństwa dotyczące czynników zakażających, patrz punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernej ilości płynu w organizmie oraz zwiększonej lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, w tym chorych w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności serca lub nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Mniejsze dzieci poniżej 5 roku życia mogą być szczególnie podatne na przeciążenie nadmierną objętością płynów, dlatego w tej grupie pacjentów należy dokładnie obliczyć dawkę. Ponadto u dzieci z chorobą Kawasaki ryzyko jest szczególnie duże z uwagi na upośledzenie czynności serca, zatem należy ściśle kontrolować dawkę i szybkość podawania produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.

Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne.

Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych uzasadnionych teoretycznie ani stwierdzonych w praktyce różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci i u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Normalna ludzka immunoglobulina po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i pełną biodostępnością w układzie krążenia biorcy. Ulega ona względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrzkomórkowym; po upływie około 3 do 5 dni powstaje stan równowagi pomiędzy kompartmentami: wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym.

Parametry farmakokinetyczne leku KIOVIG zostały określone w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych w USA i Europie u pacjentów z PNO. W tych badaniach leczono łącznie 83 pacjentów w wieku powyżej 2 roku życia, stosując dawki od 300 do 600 mg/kg masy ciała co 21 do 28 dni przez okres od 6 do 12 miesięcy. Średni okres półtrwania dla IgG po podaniu produktu leczniczego KIOVIG wynosił 32,5 dni. Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów, zwłaszcza w przypadkach pierwotnego niedoboru odporności. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego podsumowano w poniższej tabeli. Wszystkie parametry analizowano oddzielnie dla trzech grup wiekowych — dzieci (poniżej 12 roku życia, n=5), młodzież (13 do 17 lat, n=10) i dorośli (powyżej 18. roku życia, n=64). Wartości uzyskane w badaniach z produktem leczniczym KIOVIG są porównywalne z parametrami opisywanymi dla innych ludzkich immunoglobulin.

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego KIOVIG						
Parametr	Dzieci (12 lat lub mniej)		Młodzież (13 do 17 lat)		Dorośli (powyżej 18 roku życia)	
	Mediana	95% CI*	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Końcowy okres półtrwania (dni)	41,3	20,2 do 86,8	45,1	27,3 do 89,3	31,9	29,6 do 36,1
C _{min} (mg/dl)/ (mg/kg) (stężenie minimalne)	2,28	1,72 do 2,74	2,25	1,98 do 2,64	2,24	1,92 do 2,43
C _{max} (mg/dl)/ (mg/kg) (stężenie szczytowe)	4,44	3,30 do 4,90	4,43	3,78 do 5,16	4,50	3,99 do 4,78
Odzysk <i>in vivo</i> (%)	121	87 do 137	99	75 do 121	104	96 do 114

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego KIOVIG						
Parametr	Dzieci (12 lat lub mniej)		Młodzież (13 do 17 lat)		Dorośli (powyżej 18 roku życia)	
	Mediana	95% CI*	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Odzysk narastający (mg/dl) (mg/kg)	2,26	1,70 do 2,60	2,09	1,78 do 2,65	2,17	1,99 do 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie)	1,49	1,34 do 1,81	1,67	1,45 do 2,19	1,62	1,50 do 1,78

*CI — przedział ufności

IgG oraz kompleksy IgG ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami ludzkiego organizmu.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego KIOVIG wykazano w szeregu badań nieklinicznych. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie mają znaczenia w praktyce klinicznej ze względu na indukcję powstawania przeciwciał przeciw białkom heterologicznym oraz ich działanie zakłócające.

Doświadczenie kliniczne nie dostarcza dowodów możliwego działania rakotwórczego immunoglobulin, wobec powyższego nie przeprowadzano badań eksperymentalnych u gatunków heterogenicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ani z innymi produktami IVIg, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Jeżeli konieczne jest rozcieńczenie do niższych stężeń to należy zużyć produkt leczniczy niezwłocznie po rozcieńczeniu. Wykazano, że produkt leczniczy KIOVIG jest stabilny przez 21 dni po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%) immunoglobuliny, w temperaturze 2°C do 8°C jak i w 28°C do 30°C. Tym niemniej badania te nie uwzględniały zanieczyszczeń mikrobiologicznych i aspektu bezpieczeństwa.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki po 10, 25, 50, 100, 200 lub 300 ml roztworu (szkło typu I) zamknięte korkiem gumowym (bromobutylovym).

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem lek powinno się ogrzać do temperatury pokojowej lub do temperatury ciała.

Jeśli wymagane jest rozcieńczenie produktu leczniczego, to zalecane jest użycie 5% roztworu glukozy. Dla uzyskania roztworu immunoglobulin o stężeniu 50 mg/ml (5%), KIOVIG o mocy 100 mg/ml (10%) należy rozcieńczyć w równej objętości roztworu glukozy. Zalecane jest, aby w czasie rozcieńczania zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

Przed podaniem produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo w kierunku występowania zmiany barwy lub obecności zanieczyszczeń. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący i bezbarwny lub jasnożółty. Nie stosować roztworów mętnych lub mających zanieczyszczenia.

KIOVIG należy podawać wyłącznie dożylnie. Nie przeprowadzono badań nad innymi drogami podawania leku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 grudnia 2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.