

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 ustalonej 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 powleknięcie 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 skóry – 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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
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 fiołka.

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO / JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

E. SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO / JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (1 G, 2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G I 30 G)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji (10%)
immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Białko ludzkie, 100 mg/ml; co najmniej 98% stanowi IgG.

Maksymalna zawartość immunoglobuliny A (IgA): 140 mikrogramów/ml.

1 g/10 ml

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji (10%)

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń

Austria

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/329/001 1 g/10 ml

EU/1/05/329/002 2,5 g/25 ml

EU/1/05/329/003 5 g/50 ml

EU/1/05/329/004 10 g/100 ml

EU/1/05/329/005 20 g/200 ml

EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

KIOVIG

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Obejmuje niepowtarzalny kod krajowy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA FIOLKĘ (5 G, 10 G, 20G I 30 G)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji
immunoglobulina ludzka normalna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Białko ludzkie, 100 mg/ml; co najmniej 98% stanowi IgG

Maksymalna zawartość immunoglobuliny A (IgA): 140 mikrogramów/ml.

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji (10%)

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/329/003 5 g/50 ml
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Obejmuje niepowtarzalny kod krajowy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOLEK (1 G)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji
immunoglobulina ludzka normalna
Stosowanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 g/10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOLEK (2,5 G)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji
immunoglobulina ludzka normalna
Stosowanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 g/25 ml

6. INNE

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.
Nie zamrażać.
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KIOVIG 100 mg/ml roztwór do infuzji immunoglobulina ludzka normalna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek KIOVIG i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KIOVIG
3. Jak stosować lek KIOVIG
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KIOVIG
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KIOVIG i w jakim celu się go stosuje

KIOVIG należy do klasy leków zwanych immunoglobulinami. Leki te zawierają ludzkie przeciwciała, obecne także we krwi ludzkiej. Przeciwciała pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Leki, takie jak KIOVIG, są stosowane u pacjentów, u których we krwi nie występuje dostateczna ilość przeciwciał i którzy mają skłonność do częstych zakażeń. Mogą być także stosowane u pacjentów, którzy wymagają uzupełnienia przeciwciał w trakcie leczenia niektórych schorzeń zapalnych (chorób autoimmunologicznych).

KIOVIG stosuje się w celu

Leczenie pacjentów, u których przeciwciała nie występują w dostatecznej ilości (terapia substytucyjna). Wskazania obejmują dwie grupy:

1. Pacjenci z wrodzonym brakiem wytwarzania przeciwciał (pierwotne zespoły niedoboru odporności).
2. Pacjenci z wtórnymi niedoborami 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 g/l.

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

Leczenie pacjentów z niektórymi chorobami zapalnymi (immunomodulacja). Wskazania obejmują pięć grup:

1. Pacjenci, którzy nie mają wystarczającej liczby płytek krwi (pierwotna małopłytkowość immunologiczna, ang. ITP) i u których występuje duże ryzyko krwawień lub w najbliższej przyszłości planowany jest zabieg chirurgiczny.
2. Pacjenci z chorobą przebiegającą z mnogimi ogniskami zapalnymi dotyczącymi nerwów obwodowych (Zespół Guillain-Barré).
3. Pacjenci z chorobą, w której występują mnogie ogniska zapalne w wielu narządach ciała (choroba Kawasaki).
4. Pacjenci, u których występuje rzadka choroba charakteryzująca się powolnym postępującym asymetrycznym niedowładem kończyn przy zachowanym czuciu (wieloogniskowa neuropatia ruchowa, ang. MMN).
5. Pacjenci, u których występuje przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KIOVIG

Kiedy nie stosować leku KIOVIG

jeśli pacjent ma uczulenie na immunoglobuliny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Na przykład, jeśli u pacjenta występuje niedobór immunoglobuliny A, gdyż mogą u niego występować we krwi przeciwciała przeciwko immunoglobulinie A. Ponieważ KIOVIG zawiera śladowe ilości immunoglobuliny A (do 0,14 mg/ml), u chorego może rozwinąć się reakcja alergiczna.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KIOVIG należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jak długi okres monitorowania jest wymagany podczas podawania wlewu dożylnego

- Podczas podawania dożylnego leku KIOVIG pacjent będzie poddawany starannej obserwacji dla upewnienia się, że nie wystąpi reakcja alergiczna. Lekarz prowadzący upewni się, że szybkość podawania leku KIOVIG jest odpowiednia.
- W przypadku, gdy KIOVIG jest podawany z dużą szybkością pacjentowi z małym stężeniem przeciwciał we krwi (hipo- lub agammaglobulinemia), jeśli nie podawano mu tego leku w przeszłości lub jeśli po ostatnim podaniu leku nastąpiła dłuższa przerwa (np. kilka tygodni), może występować zwiększone ryzyko działań niepożądanych. W takich przypadkach pacjent będzie uważnie monitorowany podczas podawania wlewu dożylnego i przez godzinę po jego zakończeniu.
- Jeśli pacjent otrzymywał już uprzednio KIOVIG, zaś ostatnie podanie leku nastąpiło niedawno, wówczas obserwacja jest wymagana jedynie w czasie wlewu i przez co najmniej 20 minut po wlewie.

Kiedy może zająć potrzeba zmniejszenia szybkości podawania leku lub wstrzymania podawania

W rzadkich przypadkach organizm pacjenta mógł wcześniej wytworzyć reakcję na swoiste przeciwciała i dlatego pacjent może być uczulony na leki zawierające przeciwciała. Może to mieć miejsce szczególnie w przypadkach niedoboru immunoglobuliny A. W tych rzadkich przypadkach u pacjenta mogą wystąpić reakcje alergiczne, takie jak nagłe obniżenie ciśnienia krwi lub wstrząs, nawet jeśli pacjent otrzymywał w przeszłości leki zawierające przeciwciała.

Jeśli podczas wlewu dożylnego produktu leczniczego KIOVIG wystąpią reakcje niepożądane, to należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. W zależności od decyzji lekarza można zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub wlew można przerwać całkowicie.

Specjalne grupy pacjentów

- Lekarz podejmie specjalne środki ostrożności u pacjentów z nadwagą, będących w podeszłym wieku, z cukrzycą, podwyższonym ciśnieniem krwi, małą objętością krwi (hipowolemią) lub problemami dotyczącymi naczyń krwionośnych (choroby naczyniowe). W tych stanach immunoglobuliny mogą, jakkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach, zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zatorowości płucnej, lub zakrzepicy żył głębokich. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na cukrzycę. Chociaż KIOVIG nie zawiera glukozy ani sacharozy, może być rozpuszczony w roztworze glukozy (5% glukoza) mogącej wpłynąć na stężenie cukru we krwi.
- Należy zwrócić szczególną uwagę na aktualne lub występujące wcześniej problemy pacjenta dotyczące nerek oraz na przyjmowanie leków mogących uszkadzać nerki (leków o działaniu nefrotoksycznym), ponieważ istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Należy poinformować lekarza jeżeli u pacjenta występują choroby nerek. Lekarz powinien wybrać dla pacjenta właściwą immunoglobulinę dożylną.

Informacja dotycząca materiału wyjściowego do produkcji leku KIOVIG

KIOVIG jest wytwarzany z osocza ludzkiego (płynnej części krwi). Kiedy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, to podejmowane są określone środki zapobiegania przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do tych środków zalicza się dokładną selekcję dawców krwi i osocza prowadzoną aby upewnić się, że ci, którzy są w grupie ryzyka nosicielstwa zakażenia, zostali wykluczeni, oraz sprawdzanie pojedynczych próbek oddanej krwi i puli zebranego osocza pod kątem obecności wirusów/czynników zakaźnych. Wytwórcy takich produktów w procesie przetwarzania krwi i osocza włączają także procedury, które inaktywują lub usuwają wirusy. Pomimo takich środków, kiedy podawane są leki wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Dotyczy to również nieznanych lub nowo powstałych wirusów i innych rodzajów zakażeń.

Działania podejmowane w trakcie wytwarzania leku KIOVIG uważa się za skuteczne w odniesieniu do wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i wirus zapalenia wątroby typu C, a także wobec bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19. KIOVIG zawiera ponadto niektóre przeciwciała, które mogą chronić przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu A i parwowirusem B19.

Lek KIOVIG a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować,

W przypadku przebycia szczepienia w okresie między ostatnimi 6 tygodniami i 3 miesiącami, dożylny wlew produktów leczniczych immunoglobulin, takich jak KIOVIG, może osłabiać działanie niektórych szczepionek zawierających żywe wirusy, takich jak wirusy odry, różyczki, świnki czy ospy wietrznej. Dlatego też po przyjęciu immunoglobulin pacjent będzie musiał odczekać do 3 miesięcy, zanim będzie mógł przyjąć szczepionkę zawierającą żywe, atenuowane wirusy. Po zastosowaniu immunoglobulin należy odczekać do 1 roku z przyjęciem szczepionki przeciwko odrze.

Wpływ na badania krwi

KIOVIG zawiera szeroką gamę różnorodnych przeciwciał, spośród których część może wpływać na wyniki badań krwi. W przypadku poddawania się badaniom krwi po przyjęciu produktu leczniczego

KIOVIG pacjent powinien poinformować o otrzymaniu tego leku osobę pobierającą krew albo lekarza.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Nie przeprowadzono badań klinicznych produktu leczniczego KIOVIG u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Jednakże leki, które zawierają przeciwciała są stosowane u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią i wykazano, że nie należy spodziewać się ich szkodliwych działań na przebieg ciąży czy organizm dziecka.
- U kobiet karmiących piersią otrzymujących KIOVIG przeciwciała zawarte w leku można znaleźć również w mleku kobiecym. Dlatego też dziecko kobiety karmiącej piersią może być chronione przed niektórymi zakażeniami.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Pacjenci podczas leczenia produktem leczniczym KIOVIG mogą doświadczać reakcji (na przykład zawrotów głowy lub nudności), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeżeli takie reakcje wystąpią, należy poczekać na ich ustąpienie przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak stosować lek KIOVIG

KIOVIG jest lekiem przeznaczonym do podawania dożylnego (we wlewie dożylnym). Preparat podaje lekarz lub pielęgniarka. Dawka i częstość wlewów różni się w zależności od stanu pacjenta i jego masy ciała.

Na początku wlewu dożylnego lek KIOVIG podaje się z małą szybkością. W zależności od samopoczucia pacjenta lekarz może następnie stopniowo zwiększać szybkość podawania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) stosuje się takie same wskazania, dawki i częstość wlewów, jak dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KIOVIG

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku KIOVIG krew pacjenta może stać się zbyt gęsta (nadmiernie lepka). Może to wystąpić szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, np. u chorych w podeszłym wieku lub mających problemy z nerkami. Należy pamiętać o przyjmowaniu odpowiednich ilości płynów w celu uniknięcia odwodnienia i poinformowaniu lekarza o własnych problemach zdrowotnych.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Określone działania niepożądane, takie jak ból głowy i zaczerwienienie twarzy można zmniejszyć poprzez spowolnienie szybkości wlewu.

Poniżej znajduje się wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku KIOVIG:

- Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
ból głowy, wysokie ciśnienie krwi, nudności, wysypka, odczyny miejscowe (np. ból i obrzęk lub inne odczyny w miejscu wlewu), gorączka, uczucie zmęczenia.

- Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób): zapalenie oskrzeli, przeziębienie, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszony apetyt, zaburzenia snu, niepokój, zawroty głowy, migrena, drętwienie lub mrowienie skóry lub kończyn, osłabienie czucia dotyku, stan zapalny oka, szybkie bicie serca, zaczerwienienie twarzy, kaszel, wyciek z nosa, przewlekły kaszel lub świszczący oddech (astma), zatkanie nosa, ból gardła, spływanie oddechu, biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, skłonność do siniaków, świąd i pokrzywka, zapalenie skóry, zaczerwienienie skóry, ból kręgosłupa, ból stawów, ból rąk lub nóg, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśniowe, dreszcze, gromadzenie się płynu pod skórą, dolegliwości grypopodobne, ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, brak sił lub uczucie osłabienia, niedyspozycja, tężenie mięśni.
- Niezbyt częste działania niepożądane (mogące wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób): przewlekłe zakażenie nosa, zakażenia grzybicze, różnorodne zakażenia (nosa i gardła, nerek lub pęcherza), aseptyczne zapalenie opon mózgowych, ciężkie reakcje alergiczne, zaburzenia tarczycy, nadmierna reakcja na bodźce, zaburzenia pamięci, trudności z mówieniem, nietypowy posmak w ustach, zaburzenia równowagi, mimowolne drżenie mięśni, ból lub obrzęk oka, zawroty głowy, płyn w uchu środkowym, uczucie zimna w obwodowych częściach ciała, zapalenie żyły, obrzęk ucha i gardła, rozdęcie brzucha, gwałtowny obrzęk skóry, ostre zapalenie skóry, zimne poty, nasilona reakcja skóry na światło słoneczne, nadmierne pocenie się (również w czasie snu), drganie mięśni, nadmierna zawartość białka w moczu, ucisk w klatce piersiowej, uczucie gorąca, uczucie pieczenia, obrzęk, przyspieszony oddech, zmiany wyników badań krwi.
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rozpad krwinek czerwonych, zagrażający życiu wstrząs alergiczny, przemijający udar, niskie ciśnienie krwi, zawał serca, skrzep krwi w dużej żyłę, skrzep krwi w głównej tętnicy płucnej, nagromadzenie się płynu w płucach, dodatni odczyn Coombsa, zmniejszone nasycenie krwi tlenem krwi, ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KIOVIG

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmianę zabarwienia lub obecność cząstek stałych.
- Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KIOVIG

- Substancją czynną leku jest immunoglobulina ludzka normalna.
- 1 ml leku KIOVIG zawiera 100 mg białka ludzkiego, którego co najmniej 98% stanowi immunoglobulina G (IgG).
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: glicyna i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KIOVIG i co zawiera opakowanie

KIOVIG to roztwór do infuzji we fiolkach o pojemności 10, 25, 50, 100, 200 lub 300 ml. Roztwór jest przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Sposób podawania

- KIOVIG może być podawany wyłącznie dożylnie. Inne drogi podawania nie były badane.
- KIOVIG należy podawać we wlewie dożylnym z początkową szybkością 0,5 ml/kg masy ciała/godzinę przez 30 minut. W zależności od samopoczucia pacjenta można stopniowo zwiększać szybkość do wartości maksymalnej 6 ml/kg masy ciała/godzinę. 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.
- Jeżeli przed wlewem wymagane jest rozcieńczenie do niższych stężeń, KIOVIG można rozcieńczać 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5% immunoglobulin).
- W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew.

Ostrzeżenia specjalne

- W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z wlewem należy zmniejszyć szybkość wlewu lub należy przerwać wlew.
- Zaleca się, aby przed każdorazowym podaniem produktu leczniczego KIOVIG zanotować nazwę i numer serii produktu.

Niezgodności

Niniejszy produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi.

Ostrzeżenia specjalne dotyczące przechowywania

- Po rozcieńczeniu zaleca się niezwłoczne wykorzystanie. Wykazano, że stabilność produktu leczniczego KIOVIG po rozcieńczeniu roztworem 5% glukozy do stężenia końcowego 50 mg/ml (5% immunoglobulin) wynosi 21 dni w temperaturze 2-8°C jak i 28-30°C. Tym niemniej badania te nie uwzględniały zanieczyszczeń mikrobiologicznych i aspektu bezpieczeństwa.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

- Przed użyciem lek należy ogrzać do temperatury pokojowej lub do temperatury ciała.
- Przed podaniem KIOVIG należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany zabarwienia. Jedynie przejrzysty roztwór lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty, może być podany. Nie stosować w przypadku stwierdzenia zmiany zabarwienia lub zanieczyszczeń stałych.
- Jeśli wymagane jest rozcieńczenie, to zaleca się użycie roztworu 5% glukozy. W celu uzyskania roztworu immunoglobulin o stężeniu 50 mg/ml (5%), KIOVIG o stężeniu 100 mg/ml (10%) powinien być rozcieńczony równą objętością roztworu glukozy. Jest to zalecane w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Niezużyty produkt lub jego odpady powinny być zniszczone zgodnie z lokalnymi wymogami.

Zalecane dawkowanie

Wskazania do stosowania	Dawka	Częstotliwość 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
<u>Immunomodulacja:</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8-1 g/kg lub 0,4 g/kg/dobę	Pierwszego dnia, w razie możliwości jednorazowe powtórzenie 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