

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ig VENA, 50 g/l, roztwór do infuzji

## **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg).

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg  
(w tym co najmniej 95% immunoglobuliny G).

Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej  
Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości średnie):

IgG<sub>1</sub> 62,1%  
IgG<sub>2</sub> 34,8%  
IgG<sub>3</sub> 2,5%  
IgG<sub>4</sub> 0,6%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzono z osocza dawców krwi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

- w zespołach pierwotnych niedoborów odporności (PNO) z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał
- we wtórnych niedoborach odporności (WNO) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, po nieskutecznym leczeniu przeciwbakteryjnym i albo potwierdzonym uszkodzeniem specyficznych przeciwciał (ang. PSAF – proven specific antibody failure)\* lub poziomem IgG w surowicy <4 g / l

\*PSAF = niepowodzenie w osiągnięciu co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko pneumokokowym szczepionkom polisacharydowym i polipeptydowym szczepionkom antygenowym.

Leczenie immunomodulujące u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP – primary immune thrombocytopenia) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed operacją w celu zwiększenia liczby płytek
- w zespole Guillaina–Barré
- w chorobie Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2)
- w przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)
- wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. MMN - multifocal motor neuropathy)

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne musi być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności.

### Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań.

W leczeniu substytucyjnym dawkowanie należy ustalić indywidualne dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka zależna od masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Poniższe sposoby dawkowania podano jako wskazówkę.

#### *Leczenie substytucyjne w pierwotnych zespołach niedoboru odporności*

Dawkowanie należy ustalić tak żeby osiągnąć poziom IgG (mierzony przed następną infuzją) co najmniej 6 g/l lub w granicach normy dla wieku danej populacji. Od rozpoczęcia leczenia do wyrównania stężenia (stabilny poziom IgG) potrzeba trzy do sześciu miesięcy. Zaleca się zastosowanie dawki początkowej 0,4 - 0,8 g/kg podanej jednorazowo, a następnie podawanie co najmniej 0,2 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG 6 g/l wynosi 0,2 - 0,8 g/kg/miesiąc. Po osiągnięciu stabilnego stanu, przerwy między infuzjami wynoszą od 3 do 4 tygodni.

Należy oznaczać i oceniać minimalny poziom IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń bakteryjnych może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania większego stężenia.

#### *Wtórne niedobory odporności (opisane w punkcie 4.1)*

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Należy oznaczać i oceniać minimalny poziom IgG w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Dawkę należy dostosować w miarę potrzeby w celu uzyskania właściwej ochrony przed zakażeniami. Zwiększenie dawki może być konieczne u pacjentów z utrzymującym się zakażeniem; zmniejszenie dawki można rozważyć, gdy pacjent nie ma zakażenia.

#### *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna*

Dwa alternatywne schematy leczenia:

- dawka 0,8 - 1,0 g/kg w pierwszym dniu; dawka może być powtórzona raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg na dobę przez dwa do pięciu dni.

Leczenie można powtórzyć, jeśli nastąpi nawrót choroby.

#### *Zespół Guillain – Barré*

0,4 g/kg/dobę przez dłużej niż 5 dni (możliwe powtórzenie dawkowania w przypadku nawrotu).

#### *Choroba Kawasaki*

Należy podać 2,0 g/kg w jednorazowej dawce. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

*Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)*

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

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg podawana przez 1 - 2 kolejne dni co 3 tygodnie.

Skuteczność leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli obserwuje się brak skuteczności po 6 miesiącach, leczenie należy przerwać.

Jeśli terapia jest skuteczna, lekarz powinien podjąć decyzję o długoterminowym leczeniu biorąc pod uwagę reakcje pacjenta i odpowiedź na leczenie podtrzymujące. Dawkowanie i przerwy w leczeniu mogą wymagać dostosowania w zależności od indywidualnego przebiegu choroby.

*Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)*

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

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Skuteczność leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli obserwuje się brak skuteczności po 6 miesiącach, leczenie należy przerwać.

Jeśli terapia jest skuteczna, lekarz powinien podjąć decyzję o długoterminowym leczeniu biorąc pod uwagę reakcje pacjenta i odpowiedź na leczenie podtrzymujące. Dawkowanie i przerwy w leczeniu mogą wymagać dostosowania w zależności od indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazania	Dawka	Częstość wstrzyknięć
Leczenie substytucyjne		
Pierwotne zespoły niedoboru odporności	dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg  dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (jak opisano w punkcie 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Leczenie immunomodulujące		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 - 1 g/kg  lub 0,4 g/kg/d	w pierwszym dniu, możliwe powtórzenie raz w ciągu 3 dni  przez 2 - 5 dni
Zespół Guillain–Barré	0,4 g/kg/d	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w jednej dawce w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	dawka początkowa: 2 g/kg	w podzielonych dawkach przez 2 - 5 dni
	dawka podtrzymująca: 1 g/kg	co 3 tygodnie przez 1 - 2 dni

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	lub co 4 - 8 tygodni przez 2 - 5 dni

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od tego stosowanego u dorosłych, ponieważ dawkowanie w poszczególnych wskazaniach określone jest na podstawie masy ciała i stanu klinicznego pacjenta odpowiednio do ww.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Brak dostępnych danych o konieczności dostosowania dawkowania.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4..

#### CIDP

Ze względu na rzadkie występowanie przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej i w konsekwencji małą liczbę pacjentów ogółem, doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin dożylnych u dzieci z CIDP jest ograniczone; z tego względu dostępne są tylko dane z literatury. Jednakże, opublikowane dane są zgodne i wszystkie wykazują, że leczenie IVIg u dorosłych i dzieci jest jednakowo skuteczne, jak w przypadku zatwierdzonych dotychczas wskazań.

#### **Sposób podawania**

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulinę ludzką normalną należy podawać dożylnie z początkową z szybkością infuzji 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney należy zmniejszyć szybkość infuzji lub zatrzymać podawanie. Jeśli jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

U pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, którzy tolerują szybkość infuzji 0,92 ml/kg/godz., można stopniowo co 20-30 minut zwiększać szybkość podawania do 2 ml/kg/godz., 4 ml/kg/godz. i maksymalnie do 6 ml/kg/godz., ale tylko jeśli pacjent dobrze toleruje infuzję.

Na ogół, dawkowanie i szybkość infuzji muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta. W zależności od masy ciała pacjenta, dawkowania i występowania działań niepożądanych maksymalna szybkości infuzji może nie zostać osiągnięta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy natychmiast przerwać wlew a następnie wznowić z odpowiednią dla pacjenta szybkością.

Patrz także punkt 6.6.

#### Populacje szczególne

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) i u osób starszych (>64 lat) początkowa szybkość podawania powinna wynosić 0,46 – 0,92 ml/kg/godz. (10 – 20 kropli na minutę) przez 20 - 30 minut. Jeśli jest dobrze

tolerowana, po uwzględnieniu stanu klinicznego pacjenta, szybkość można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (immunoglobulina ludzka) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

U pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których powstały przeciwciała przeciwko IgA, podawanie produktu zawierającego IgA może powodować anafilaksję.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ten produkt leczniczy w 1 ml zawiera 100 mg maltozy jako substancję pomocniczą. Obecność maltozy we krwi może wpływać na wynik badania glukozy, dając fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podania insuliny powodującego zagrażającą życiu hipoglikemię i śmierć. Ponadto, przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeśli stan niedocukrzenia będzie zamaskowany fałszywie zwiększonym wynikiem stężenia glukozy. *Więcej informacji, patrz punkt 4.5.* W przypadku ostrej niewydolności nerek, patrz poniżej.

Ten produkt leczniczy zawiera około 3 mmol/l (lub 69 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

##### *Identyfikacja*

W celu usprawnienia identyfikacji i pochodzenia biologicznego produktu leczniczego, należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### *Środki ostrożności dotyczące stosowania*

Potencjalnych powikłań można często uniknąć przez upewnienie się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na immunoglobulinę ludzką normalną, przez początkowe powolne podawanie produktu (szybkość podawania 0,46 - 0,92 ml/kg/godz.);
- są dokładnie monitorowani w czasie infuzji co do działań niepożądanych. Szczególnie pacjenci otrzymujący immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej inny produkt IVIg lub w przypadku długiej przerwy od poprzedniej infuzji powinni być monitorowani podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji, w celu zauważenia objawów potencjalnych działań niepożądanych. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani, przez co najmniej 20 minut po infuzji.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W przypadku działania niepożądanego, należy albo zmniejszyć szybkość podawania, albo przerwać podawanie immunoglobulin. Leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

##### *Reakcja na infuzję*

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, uderzenia gorąca, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i niedociśnienie) mogą być związane z szybkością wlewu. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani i uważnie obserwowani podczas infuzji z powodu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą pojawiać się częściej:

- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach, kiedy zmienia się produkt immunoglobuliny ludzkiej normalnej na inny lub gdy produkt podaje się po dłuższej przerwie
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Reakcja anafilaktyczna może pojawić się u pacjentów:

- z niewykrytym IgA, którzy mają przeciwciała przeciw IgA
- którzy tolerowali wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie wstrząsu.

#### Choroba zakrzepowo-zatorowa

Istnieją kliniczne dowody na związek pomiędzy podawaniem dożylnym Ig a przypadkami zakrzepowo-zatorowymi takimi jak zawał serca, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zakrzep tętnicy płucnej i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za mające związek ze względnym zwiększeniem lepkości krwi po intensywnym podaniu immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność w przepisywaniu i podawaniu IVIg pacjentom otyłym i pacjentom, u których istnieje ryzyko wystąpienia stanów zakrzepowych (takich jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroby naczyniowe lub stany zakrzepowe w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepliwości, długotrwanie unieruchomionych, pacjentów z ciężką hipowolemią, pacjentów z chorobami objawiającymi się zwiększeniem lepkości krwi).

U pacjentów z ryzykiem niepożądanych reakcji zakrzepowo-zatorowych, immunoglobuliny do stosowania dożylnego powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

#### Ostra niewydolność nerek

Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami do stosowania dożylnego. U większości z nich zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, poważne zmniejszenie objętości krwi krążącej, nadwaga, równoczesne przyjmowanie produktów o właściwościach nefrotoksycznych lub wiek powyżej 65 lat.

Parametry nerkowe należy ocenić przed podaniem wlewu IVIg oraz ponownie w odpowiednich odstępach czasu, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylnie powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce. W przypadku upośledzenia czynności nerek, należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania Ig.

Doniesienia o zaburzeniu czynności nerek i ostrej niewydolności nerek dotyczyły stosowania wielu licencjonowanych produktów dożylnych immunoglobulin zawierających różne substancje pomocnicze takie jak sacharoza, glukoza i maltoza. W ogólnej liczbie przypadków, udział produktów zawierających sacharozę jako stabilizator, był nieproporcjonalnie większy. U pacjentów z grupy ryzyka można rozważyć stosowanie produktów dożylnych immunoglobulin niezawierających tych substancji pomocniczych. Ig VENA zawiera maltozę (patrz powyżej: substancje pomocnicze).

#### Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - aseptic meningitis syndrome). Zespół z reguły rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni od zastosowania IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, 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 z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych.

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

#### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylniej mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombs'a) oraz, rzadko, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w czasie leczenia IVIg w wyniku wzmożonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymujący dożylnie immunoglobulinę powinni być monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia klinicznych objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia / leukopenia

Po leczeniu IVIg zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów i/lub epizodów neutropenii, czasami poważnych. Zwykle występuje to w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu IVIg i ustępuje samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

#### Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, ang. *Transfusion related acute lung injury*)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano pewne przypadki ostrego niekardiogenego obrzęku płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się ciężkim niedotlenieniem (hipoksja), niewydolnością oddechową, zaburzeniami oddychania, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle pojawiają się w czasie 6 godzin po podaniu produktu IVIg, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego, należy monitorować pacjentów; w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego należy natychmiast zaprzestać infuzji IVIg. Wystąpienie TRALI może zagrażać życiu, wymaga natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjenta biernie przeniesionych różnych przeciwciał może spowodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D mogą wpływać na wyniki niektórych testów serologicznych na przeciwciała dla czerwonych krwinek np. bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, test Coombs'a).

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces produkcji skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów.

Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że przedsięwzięte środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, oraz do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV.

Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwowirus B19.

Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 i przyjmuje się również, że zawarte przeciwciała mają znaczący udział w zabezpieczeniu przed zakażeniami wirusami.



Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi Ig VENA, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu otrzymał pacjent.

#### Dzieci i młodzież

Po podaniu produktu Ig VENA u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki glukozurii, która zazwyczaj jest łagodna i przemijająca, bez klinicznych objawów.

Ig VENA zawiera 100 mg maltozy w 1 ml jako substancję pomocniczą. W kanalikach nerkowych maltoza ulega hydrolizie do glukozy, która jest resorbowana i w bardzo małym stopniu wydzielana w moczu. Resorpcja glukozy zależy od wieku pacjenta. Przemijające zwiększenie stężenia maltozy w osoczu może przekroczyć pojemność nerkową resorpcji cukru i wpłynąć na dodatni wynik badania glukozy w moczu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Żywe atenuowane szczepionki wirusowe

Podanie immunoglobuliny może osłabić przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirus odry, różyczki, świnki lub ospy wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego, należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku odry, to osłabienie może utrzymywać się do roku. Z tego powodu pacjenci otrzymujący szczepionkę przeciw odrze powinni mieć oznaczone miano przeciwciał.

#### Diuretyki pętlowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania z diuretykami pętlowymi.

#### Badanie stężenia glukozy we krwi

Niektóre rodzaje badań stężenia glukozy we krwi (np. wykorzystujące metody bazujące na dehydrogenazie glukozy-pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazie glukozy-barwniku) fałszywie interpretują maltozę (100 mg/ml) zawartą w produkcie Ig VENA jako glukozę. Może to spowodować fałszywie zawyżony odczyt stężenia glukozy w czasie infuzji i przez okres około 15 godzin po zakończeniu infuzji, co w konsekwencji może prowadzić do niewłaściwego podawania insuliny, prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii. Ponadto przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać nieleczone, jeżeli stan hipoglikemii został zamaskowany fałszywie podwyższonymi odczytami stężenia glukozy. W związku z tym, podając Ig VENA lub inne produkty do podawania pozajelitowego zawierające maltozę, pomiar stężenia glukozy we krwi należy przeprowadzić metodą swoistą dla glukozy.

Należy dokładnie zapoznać się z informacjami dotyczącymi testów do badania stężenia glukozy we krwi, włącznie z informacjami o paskach testowych, w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z producentem urządzenia w celu ustalenia, czy można je stosować z produktami do podawania pozajelitowego zawierającymi maltozę.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży, pomimo to nie oczekuje się różnic między populacją dorosłych a pediatryczną.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien on być stosowany ostrożnie u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko, z nasileniem w czasie trzeciego trymestru.

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugerują, że nie należy spodziewać się żadnego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, na płód ani na noworodka.

#### Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać negatywnego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych 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 Ig VENA mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące po podaniu normalnych ludzkich immunoglobulin (o malejącej częstości) obejmują (patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, obniżenie ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców
- odwracalne działania hemolityczne; szczególnie u pacjentów z grupami krwi A, B i AB oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji
- (rzadko) nagły spadek ciśnienia krwi i w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet u pacjenta, u którego nie występowała nadwrażliwość po wcześniejszych podaniach
- (rzadko) przemijające reakcje skórne (w tym toczeń rumieniowaty skórny - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny, zakrzepica żył głębokich
- przypadki przemijającego jałowego zapalenia opon mózgowych
- przypadki wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrej niewydolności nerek
- przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI)

Bezpieczeństwo stosowania produktu Ig VENA oceniono w czterech badaniach klinicznych, w których w sumie podano 1189 infuzji. Do badania CIDP włączono 24 pacjentów z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP) otrzymujących produkt Ig VENA, w sumie podano 840 infuzji. W badaniu PID było 16 pacjentów z zespołem pierwotnych niedoborów odporności (PID), którzy otrzymali ogółem 145 infuzji. W badaniu ITP było 15 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), którzy otrzymali ogółem 80 infuzji. W badaniu ID/ITP było 43 pacjentów z niedoborem odporności (ID) lub małopłytkowością immunologiczną (ITP), otrzymali oni w sumie 124 infuzje.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabelach poniżej przedstawiono klasyfikację układów i narządów zgodną z terminologią MedDRA. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, Tabela 2 przedstawia działania niepożądane z doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych podano w oparciu o ich udział procentowy w odniesieniu do liczby infuzji (całkowita liczba infuzji: 1189).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano z nieznaną częstością występowania, ponieważ zgłaszanie działań niepożądanych jest dobrowolne i od nieznaney liczby osób, dlatego nie można oszacować częstości występowania tych reakcji.

**Źródło bazy danych bezpieczeństwa stosowania (np. z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia i/lub spontanicznych zgłoszeń)**

<b>Tabela 1</b>			
<b>Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych</b>			
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość na pacjenta</b>	<b>Częstość na infuzję</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często	Niezbyt często
	Ból mięśni	Często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, uczucie zmęczenia, gorączka	Często	Rzadko

<b>Tabela 2</b>			
<b>Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</b>			
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość na pacjenta</b>	<b>Częstość na infuzję</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza, niedokrwistość hemolityczna	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Incydent naczyniowo-mózgowy, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, parestezja	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego, sinica, tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość, niedociśnienie, nadciśnienie, błądność	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, kaszel	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha	Nieznana	Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień, zapalenie skóry, wysypka, świąd, wyprysk, nadmierna potliwość	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból szyi, sztywność mięśni szkieletowych	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu podania, gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, złe samopoczucie	Nieznana	Nieznana
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w krwi	Nieznana	Nieznana

Informacje dotyczące bezpieczeństwa i ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych patrz punkt 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

Po podaniu produktu Ig VENA, u dzieci i młodzieży obserwowano przypadki przemijającej glukozurii. Może to wynikać z zawartości maltozy w produkcie Ig VENA oraz różnej pojemności kanalików nerkowych resorbujących glukozę, mechanizm resorpcji zależy od wieku pacjenta.

#### 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, 02-222 Warszawa), tel: 22 4921301, faks: 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia krążenia i nadmiernej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, z pacjentami w wieku podeszłym lub z niewydolnością serca lub nerek włącznie (patrz punkt 4.4).

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do stosowania dożylnego; 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. Przygotowana jest zwykle z puli osocza od co najmniej 1000 dawców. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest proporcjonalny do rozkładu w osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki produktu pozwalają zwiększyć zbyt niskie stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przeprowadzono cztery badania kliniczne z produktem Ig VENA: trzy badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (PID), z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) i z przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią zapalną (CIDP); oraz jedno badanie bezpieczeństwa i tolerancji produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji u pacjentów z niedoborami odporności (ID) lub ITP.

Głównym celem prospektywnego, otwartego badania III fazy prowadzonego z udziałem pacjentów z zespołami pierwotnych niedoborów odporności (KB028) była ocena profilu farmakokinetycznego produktu Ig VENA. Dodatkowym celem była ocena skuteczności terapeutycznej w zakresie profilaktyki epizodów zakażeń oraz bezpieczeństwo w zakresie krótkotrwałej tolerancji. Skuteczność produktu badano u piętnastu pacjentów z 16 włączonych do badania, w wieku 28-60 lat, których leczono produktem Ig VENA przez 24 tygodnie (ogółem 140 infuzji).

Profil farmakokinetyczny produktu Ig VENA wykazał końcowy okres półtrwania całkowicie zgodny z danymi w literaturze, wynosił 26,4 dni. U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc po 18 tygodniach leczenia produktem Ig VENA, ale występowały u niego ciężkie zakażenia płuc w przeciągu ostatnich 10 lat. Nie obserwowano poważnych zakażeń u innych pacjentów w badaniu.

Dane z badania KB028 wskazują, że Ig VENA jest produktem bezpiecznym i skutecznym w leczeniu zespołów pierwotnych niedoborów odporności.

Badanie ITP (KB027) było prospektywnym otwartym badaniem III fazy oceniającym skuteczność i tolerancję produktu Ig VENA u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Głównym celem badania była ocena zwiększenia liczby płytek krwi. Dodatkowe cele to: redukcja zdarzeń krwawień, czas odpowiedzi ze strony płytek krwi oraz występowanie działań niepożądanych. Każdy z piętnastu pacjentów otrzymał całkowitą dawkę 2 g/kg masy ciała, podzieloną na 5 dobowych infuzji po 400 mg/kg, podawanych przez kolejne dni. W drugim cyklu podawano jednemu pacjentowi dawkę 2 g/kg masy ciała w ciągu pierwszych 14 dni. Całkowita liczba podanych infuzji wyniosła 80.

Wszyscy pacjenci osiągnęli wartość płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , oprócz jednego, który otrzymał drugi cykl terapii ale nie osiągnął docelowej liczby płytek (odsetek odpowiedzi 93,3%, 90% CI od 68,1 do 99,8). Nie obserwowano działań niepożądanych.

Wyniki otrzymane w badaniu KB027 potwierdzają tolerancję i skuteczność leczenia produktem Ig VENA u pacjentów z ITP.

W badaniu III fazy KB057, dotyczącym tolerancji i bezpieczeństwa stosowania produktu Ig VENA przy zwiększonych szybkościach infuzji, brało udział 43 dorosłych pacjentów: 38 pacjentów z ID i 5 pacjentów z ITP, którzy otrzymywali Ig VENA w dawkach zatwierdzonych w obu wskazaniach.

Trzydziestu siedmiu pacjentów z ID obserwowano w ciągu 3 podań infuzji a jednego pacjenta z ID w ciągu 2 infuzji. Czterech pacjentów z ITP otrzymało planowaną dawkę w ciągu 2 codziennych infuzji natomiast jednemu pacjentowi podawano infuzje przez 3 dni (ogółem 124 infuzje).

Przy drugiej infuzji, z maksymalną szybkością 8 ml/kg/godz. podawano infuzję dwudziestu ośmiu pacjentom z 43; u 13 z 43 pacjentów osiągnięto maksymalną szybkość infuzji tylko 6 ml/kg/godz., ponieważ zakończono u nich infuzje przed przejściem na kolejny wzrost szybkości infuzji. W czasie badania klinicznego u dwóch pacjentów nie osiągnięto szybkości 8 ml/kg/godz. ze względu na wystąpienie u nich 3 działań niepożądanych podczas infuzji z mniejszą szybkością.

Wyniki z badania wskazują, że produkt Ig VENA podawany z rosnącą szybkością infuzji był dobrze tolerowany w obu grupach pacjentów z ID i z ITP., a szybkość infuzji może zostać zwiększona maksymalnie do 6 ml/kg/godz., a u ograniczonej liczby pacjentów do 8 ml/kg/godz.

Działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów z ID i były na ogół związane z podawaniem IVIg (np. gorączka, ból pleców, ból mięśni, astenia, senność i uczucie zmęczenia). Nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani reakcje w miejscu podania.

Badanie kliniczne produktu Ig VENA przeprowadzone z udziałem pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (CIDP):

Badanie kontrolowane fazy III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące tolerancji i skuteczności dużych dawek immunoglobulin podawanych dożylnie w porównaniu do dużych dawek metyloprednizolonu podawanego dożylnie (IVMP) w długotrwałym leczeniu CIDP (KB034), było randomizowane z udziałem 46 dorosłych pacjentów z CIDP otrzymujących Ig VENA (w dawce: 2 g/kg/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy) lub IVMP (w dawce: 2 g/miesiąc przez 4 kolejne dni przez 6 miesięcy).

Dziesięciu z 21 pacjentów, którym podawano metyloprednizolon dożylnie (47,6%) ukończyło 6-miesięczne badanie w porównaniu do 21 z 24 pacjentów otrzymujących IgVena (87,5%) (p=0,0085). Prawdopodobieństwo łączne zaprzestania leczenia było znacznie większe po stosowaniu IVMP niż po stosowaniu Ig VENA w 15 dniu, po 2 miesiącach i po 6 miesiącach. Z 11 pacjentów, którzy przegrali otrzymywanie IVMP, ośmiu zrezygnowało z powodu postępującego pogorszenia po rozpoczęciu leczenia (5 pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (3 pacjentów), u jednego z pozostałych wystąpiło niepożądane zdarzenie (zapalenie błony śluzowej żołądka) (9,1%), a dwóch zrezygnowało dobrowolnie (18,2%). Trzech pacjentów zaprzestało leczenia produktem Ig VENA, ze względu na pogarszający się stan po rozpoczęciu terapii (dwóch pacjentów) lub braku poprawy po dwóch cyklach leczenia (jeden pacjent). Wszyscy pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie lub brak poprawy po podaniu IVMP lub IVIg, zostali przesunięci do alternatywnego leczenia, podczas, gdy trzech pacjentów, którzy zaprzestali otrzymywania IVMP ze względu na niepożądane zdarzenie lub dobrowolną rezygnację po podaniu IVMP, odmówili dalszego leczenia.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych badania są zebrane w poniższej tabeli (różnice istotne statystycznie są pogrubione):

Drugorzędowe punkty końcowe	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)			Analiza zgodna z protokołem (PP)		
	IgVENA 10 g/200 ml	MP iv.	wartość p	IgVENA 10 g/200 ml	MP iv.	wartość p
Częstość nawrotów *	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	<b>0,0317</b>
Suma wyników MRC [delta (wartość p)]	+4,7 <b>(0,0078)</b>	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 <b>(0,0469)</b>	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (wartość p)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Wskaźnik czucia wibracji – kostka przyśrodkowa prawa (wartość p)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Siła chwytu ręki prawej [delta (wartość p)]	+19,4 <b>(0,0005)</b>	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 <b>(0,0044)</b>	+14,7 <b>(0,0156)</b>	0,5012
Siła chwytu ręki lewej [delta (wartość p)]	+16,9 <b>(0,0011)</b>	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 <b>(0,0014)</b>	+10,5 <b>(0,0156)</b>	0,3330
Czas na 10 metrów [delta (wartość p)]	-3,2	-0,5	0,0800	-3,5	-2,0	0,2899

p)]	(0,0025)	(0,2051)		(0,0043)	(0,4453)	
Skala ONLS (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Skala Rankin (wartość p)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Skala Rotterdam [delta (wartość p)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT (ang. Intention To Treat Population): w trakcie badania (12 miesięcy); PP (ang. Per Protocol Population): okres obserwacji kontrolnej po badaniu (6 miesięcy).

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic pomiędzy dorosłymi a dziećmi i młodzieżą.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Biodostępność w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym immunoglobuliny normalnej ludzkiej jest natychmiastowa i całkowita w krążeniu biorcy. Dystrybucja pomiędzy osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym zachodzi stosunkowo szybko, po około 3 - 5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Okres półtrwania immunoglobuliny ludzkiej normalnej wynosi około 26 dni. Okres półtrwania może się różnić u pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnymi zespołami niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące badań farmakokinetyki w tej samej chorobie nie wykazały większych różnic u dorosłych i u dzieci i młodzieży.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z CIDP.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Immunoglobuliny są normalnym składnikiem ludzkiego organizmu. W badaniach na zwierzętach podawanie immunoglobulin może prowadzić do wytworzenia przeciwciał, dlatego dane z przedklinicznych badań bezpieczeństwa są ograniczone. Przeprowadzone badania toksyczności ostrej i podostrej na zwierzętach nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltoza

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W związku z brakiem badań zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani innymi produktami zawierającymi IVIg.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po otwarciu fiołki zawartość naleŹy zuŹyć natychmiast.

#### 6.4 Specjalne srodki ostroŹności podczas przechowywania

Przechowywać w lodowce (2°C - 8°C). Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym.

Przed uŹyciem i w czasie okresu waŹności produktu, fiołki po 50 ml, 100 ml, 200 ml mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej, nie powyŹej 25°C, do maksymalnie 6 kolejnych miesięcy. Po tym czasie produkt naleŹy usunąć. W Źadnym przypadku, nie można produktu ponownie wstawić do lodówki, jeŹli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

Na opakowaniu zewnętrznym (pudełku) naleŹy zapisać początkową datę przechowywania w temperaturze pokojowej. Nie zamraŹać.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka po 20 ml ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej.

Fiołka po 50 ml, 100 ml lub 200 ml ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej z zainstalowanym uchwytem.

##### Wielkości opakowań pojedynczych:

1 fiołka zawierająca 1 g/20 ml

1 fiołka zawierająca 2,5 g/50 ml

1 fiołka zawierająca 5 g/100 ml

1 fiołka zawierająca 10 g/200 ml

##### Wielkości opakowań zbiorczych:

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 pojedyncze opakowania po 1 fiołce 10 g/200 ml

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 pojedyncze opakowania po 1 fiołce 10 g/200 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Specjalne srodki ostroŹności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

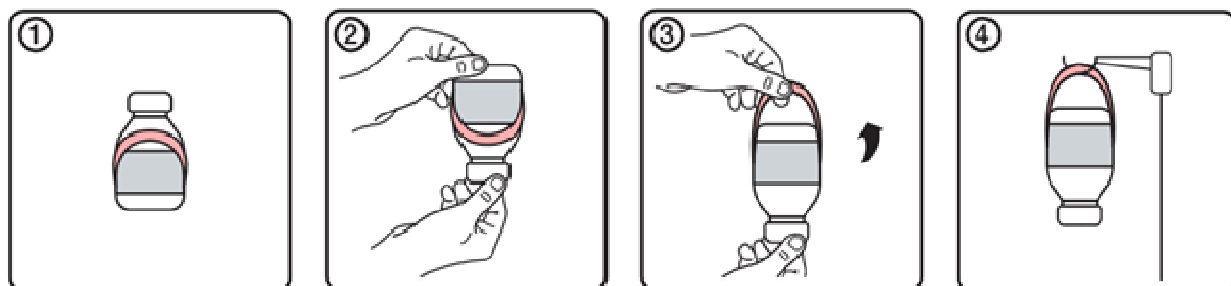
Przed uŹyciem produkt naleŹy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnoŹółty.

Nie stosować roztworów, które są mętnie lub mają osad.

Przed uŹyciem roztwór powinien być oceniony wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zabarwienia.

#### Instrukcja uŹycia uchwyty



1. Początkowy wygląd fiołki z etykietą uchwyty
2. Odwrócić fiołkę do góry dnem
3. Utworzyć uchwyt przez rozwinięcie go z etykiety



4. Powiesić fiolkę na stojaku do infuzji

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

**7      PODMIOT      ODPOWIEDZIALNY      POSIADAJĄCY      POZWOLENIE      NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Kedrion S.p.A.

Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

**8      NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12908

**9      DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maj 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 październik 2010

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

11/2020