

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală 100 mg
(puritate minim 98% IgG)

Fiecare flacon a 10 ml conține: imunoglobulină umană normală 1 g
Fiecare flacon a 25 ml conține: imunoglobulină umană normală 2,5 g
Fiecare flacon a 50 ml conține: imunoglobulină umană normală 5 g
Fiecare flacon a 100 ml conține: imunoglobulină umană normală 10 g
Fiecare flacon a 200 ml conține: imunoglobulină umană normală 20 g
Fiecare flacon a 300 ml conține: imunoglobulină umană normală 30 g

Împărțirea subclaselor de IgG (valori aproximative):

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

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

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

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

Conținutul maxim de IgA este: 140 micrograme/ml.

Produs din plasmă de la donatori umani.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau de culoare galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (IDP) cu afectare a producerii de anticorpi (vezi pct 4.4).
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții cu infecții severe sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și fie au **deficiențe de anticorpi specifici dovedite (DASD)***, fie nivelul seric de IgG este $<4 \text{ g/l}$.

*DASD = incapacitatea de a atinge o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi IgG la vaccinurile cu antigen pneumococic polizaharidic și polipeptidic

Imunomodulare la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Trombocitopenie imună primară (TIP) la pacienți cu risc crescut de sângerare sau anterior unei intervenții chirurgicale, pentru a corecta numărul de trombocite.
- Sindrom Guillain Barré.
- Boală Kawasaki (în legătură cu acidul acetilsalicilic: vezi pct. 4.2).
- Poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică demielinizantă (PICD).
- Neuropatie motorie multifocală (NMM).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia de substituție trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

Doze

Doza și schema de dozaj se stabilesc în funcție de indicații.

În terapia de substituție, doza administrată trebuie ajustată individual în funcție de răspunsul farmacocinetic și de evoluția clinică. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare în cazul pacienților subponderali sau supraponderali.

Prezentăm câteva scheme de dozaj ca recomandări.

Terapie de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară

Schema de dozaj utilizată trebuie să determine obținerea unei valori minime țintă a IgG (măsurată înainte de următoarea administrare) de cel puțin 5 - 6 g/l. Pentru echilibrare (concentrații IgG stabile) sunt necesare trei până la șase luni de la inițierea terapiei. Doza inițială recomandată este de 0,4 – 0,8 g/kg administrată o dată, continuând cu o doză de cel puțin 0,2 g/kg la fiecare trei sau patru săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge valoarea minimă de 5 - 6 g/l este de aproximativ 0,2 - 0,8 g/kg/lună. După ce s-a atins starea de echilibru, frecvența administrărilor variază între 3 - 4 săptămâni.

Valorile minime țintă ale IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere incidența infecției. Pentru a reduce frecvența infecției bacteriene, este posibil să fie necesară creșterea dozei, urmărind valori minime țintă mai mari.

Imunodeficiențe secundare (conform definiției de la pct. 4.1)

Doza recomandată este de 0,2 - 0,4 g/kg la interval de trei până la patru săptămâni.

Valorile minime țintă ale IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere incidența infecției. Doza trebuie ajustată după caz pentru obținerea unei protecții optime împotriva infecțiilor. Mărirea dozei poate fi necesară în cazul pacienților cu o infecție persistentă; reducerea dozei poate fi luată în considerare când pacientul nu mai are infecții.

Trombocitopenie imună primară

Există două scheme de tratament alternative:

- O doză de 0,8 - 1 g/kg administrată în prima zi; această doză se mai poate repeta o dată în decurs de 3 zile
- O doză de 0,4 g/kg administrată zilnic, timp de două până la cinci zile.

Tratamentul poate fi repetat în caz de recidivă.

Sindromul Guillain Barré

0,4 g/kg și zi timp de 5 zile (doza se poate repeta în caz de recidivă).

Boala Kawasaki

Doza recomandată este de 2 g/kg, administrată ca doză unică. Pacienții trebuie să beneficieze de tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică demielinizantă (PICD)

Doza inițială: 2 g/kg, administrată fracționat timp de 2 - 5 zile consecutive.

Doze de întreținere:

1 g/kg administrată timp de 1 - 2 zile consecutive la fiecare 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu. În cazul în care nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, acesta trebuie întrerupt.

În cazul în care tratamentul este eficient, tratamentul de lungă durată trebuie decis de medici, în funcție de răspunsul pacientului la tratamentul de întreținere. Doza și intervalele pot fi ajustate în funcție de evoluția individuală a bolii.

Neuropatie motorie multifocală (NMM)

Doza inițială: 2 g/kg, administrată timp de 2 – 5 zile consecutive.

Doza de întreținere: 1 g/kg la interval de 2 – 4 săptămâni sau 2 g/kg la interval de 4 – 8 săptămâni, timp de 2 – 5 zile.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu. În cazul în care nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, acesta trebuie întrerupt.

În cazul în care tratamentul este eficient, tratamentul de lungă durată trebuie decis de medici, în funcție de răspunsul pacientului la tratamentul de întreținere. Doza și intervalele pot fi ajustate în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Indicație	Doză	Frecvența injectărilor
Terapie de substituție în imunodeficiențe primare	doza inițială: 0,4 – 0,8 g/kg doza de întreținere: 0,2 – 0,8 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni pentru a obține o valoare minimă a IgG de cel puțin 5 – 6 g/l
Terapia de substituție în imunodeficiențe secundare	0,2 – 0,4 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni pentru a obține o valoare minimă a IgG de cel puțin 5 – 6 g/l
<u>Imunomodulare:</u>		
Trombocitopenie imună primară	0,8 – 1 g/kg sau 0,4 g/kg/zi	în prima zi, cu posibilitate de a repeta o dată în decurs de 3 zile timp de 2 – 5 zile
Sindromul Guillain Barré	0,4 g/kg/zi	timp de 5 zile

Indicație	Doză	Frecvența injectărilor
Boala Kawasaki	2 g/kg	într-o singură doză, în asociere cu acidul acetilsalicilic
Poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică demielinizantă (PICD)	doza inițială: 2g/kg doza de întreținere: 1g/kg	în doze fracționate timp de 2 – 5 zile la fiecare 3 săptămâni, timp de 1 – 2 zile
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	doza inițială: 2g/kg doza de întreținere: 1 g/kg sau 2 g/kg	administrată timp de 2 – 5 zile la interval de 2 – 4 săptămâni sau la interval de 4 – 8 săptămâni, timp de 2 – 5 zile

Copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți (0 – 18 ani) nu diferă față de cele recomandate la adulți, deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutatea corporală și ajustate în funcție de rezultatul clinic al afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu există dovezi cu privire la necesitatea ajustării dozei.

Insuficiență renală

Cu excepția cazurilor justificate clinic, nu este necesară ajustarea dozei, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Cu excepția cazurilor justificate clinic, nu este necesară ajustarea dozei, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Imunoglobulina umană normală trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de administrare de 0,5 ml/kg și oră, timp de 30 minute. Dacă este bine tolerată (vezi pct. 4.4), viteza de administrare poate fi crescută treptat până la maxim 6 ml/kg și oră. Datele clinice obținute de la un număr limitat de pacienți indică, de asemenea, că pacienții adulți cu imunodeficiență primară (IDP) pot tolera o viteză de administrare de maxim 8 ml/kg și oră. Pentru precauții suplimentare pentru utilizare vezi pct. 4.4.

Dacă este necesară diluarea înainte de injectare, KIOVIG poate fi diluat cu soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml (5% imunoglobulină). Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Apariția oricărui eveniment advers legat de administrarea perfuziei impune scăderea vitezei de administrare sau încetarea administrării.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special la pacienții cu anticorpi anti-IgA.

Pacienți cu deficiență IgA selectivă care au dezvoltat anticorpi împotriva IgA, deoarece administrarea unui produs care conține IgA poate cauza anafilaxie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacție asociată administrării perfuziei

Anumite reacții adverse grave (de exemplu, dureri de cap, congestia bruscă a feței, frisoane, mialgie, respirație șuierătoare, tahicardie, dureri în partea inferioară a spatelui, greață și hipotensiune arterială) pot fi legate de viteza de administrare. Viteza de administrare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați atent, iar în timpul administrării trebuie observate toate simptomele.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent

- în cazul unei viteze crescute de injectare
- la pacienți cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, când un produs cu imunoglobulină umană normală este schimbat cu altul sau când a trecut un interval lung de la ultima injectare.
- la pacienți cu o infecție netratată sau o inflamație cronică subiacentă.

Precauții pentru utilizare

Potențialele complicații pot fi adesea prevenite dacă se asigură că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală, injectând inițial produsul foarte lent (0,5 ml/kg și oră);
- sunt monitorizați cu atenție, observând orice simptom care apare în timpul perfuzării. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat produsul de IgIV sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare trebuie monitorizați la spital în timpul perfuzării inițiale și în prima oră după prima perfuzie, pentru a observa eventualele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

În cazul tuturor pacienților, administrarea de IgIV necesită:

- hidratare adecvată înaintea inițierii perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea creatininemiei
- monitorizarea apariției semnelor și simptomelor de tromboză
- evaluarea vâscozității sanguine la pacienții cu risc de hipervâscozitate
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5).

În cazul unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită administrarea perfuziei. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse.

În cazul pacienților cu diabet zaharat, dacă este necesară diluarea KIOVIG pentru a se obține concentrații mai mici, utilizarea soluției de glucoză 5% pentru diluare trebuie reconsiderată.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia se poate dezvolta la pacienții

- cu IgA nedetectabilă, care au anticorpi anti-IgA
- care au tolerat tratamentul anterior cu imunoglobulină umană normală

În caz de șoc trebuie instituit tratamentul medical standard pentru terapia șocului.

Tromboembolism

Există dovezi clinice privind asocierea dintre administrarea de IgIV și evenimente tromboembolice cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (inclusiv apoplexie), embolismul pulmonar și trombozele venoase profunde, care se presupune că sunt legate de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin aflusul mare de imunoglobuline la pacienții cu risc. Prescrierea și administrarea de IgIV trebuie făcută cu prudență la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru apariția unor evenimente tromboembolice (cum sunt antecedente de ateroscleroză, factori de risc cardiovasculari multipli, vârstă înaintată, debit cardiac afectat, hipertensiune arterială, utilizare de estrogeni, diabet zaharat și antecedente de afecțiuni vasculare cu episoade trombotice, pacienți cu boli trombofilice dobândite sau ereditare, cu tulburări de hipercoagulare, la cei cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă și cu afecțiuni ce implică vâscozitate sanguină crescută, pacienți cu catetere vasculare *in situ* și pacienți la care se administrează doze mari sau la care administrarea se efectuează rapid).

Hiperproteinemia, vâscozitatea serică crescută și pseudohiponatremia relativă consecutivă pot apărea la pacienți aflați în tratament cu IgIV. Medicii trebuie să aibă în vedere această posibilitate, deoarece inițierea tratamentului pentru hiponatremia adevărată (adică scăderea apei circulante) la acești pacienți poate duce la o creștere accentuată a vâscozității serice și o posibilă predispoziție la accidente tromboembolice.

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate în cea mai mică doză eficientă și perfuzate cu viteză minimă posibilă.

Insuficiența renală acută

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții tratați cu IgIV. Acestea includ insuficiența renală acută, necroza tubulară acută, nefropatia tubulară proximală și nefroza osmotică. În majoritatea cazurilor s-au identificat factori de risc, cum ar fi insuficiența renală preexistentă, diabetul zaharat, hipovolemia, obezitatea, administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotice, vârsta peste 65 ani, sepsisul, hipervâscozitatea sau paraproteinemia.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de administrarea IgIV, în special la pacienții despre care se presupune că au un risc potențial mărit pentru dezvoltarea unei insuficiențe renale acute și apoi trebuie evaluați din nou, la intervale regulate. La pacienții cu risc de insuficiență renală acută, produsele cu IgIV trebuie administrate în doză minimă și cu o viteză minimă practicabilă de perfuzare. În cazul insuficienței renale, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu IgIV.

În timp ce aceste raportări de disfuncție renală sau de insuficiență renală s-au asociat cu administrarea mai multor produse autorizate de IgIV, conținând diverși excipienți cum sunt sucroza, glucoza și maltoza, cele care conțin sucroză ca stabilizator s-au asociat cu cel mai mare număr de cazuri. La pacienții cu risc, poate fi luată în considerare utilizarea produselor cu IgIV care nu conțin acești excipienți. KIOVIG nu conține sucroză, maltoză sau glucoză.

Afectarea pulmonară acută post-transfuzională (TRALI)

În cazul pacienților cărora li se administrează IgIV (inclusiv KIOVIG), au fost raportate edeme pulmonare necardiogene acute (afectare pulmonară acută post-transfuzională, TRALI). TRALI este caracterizată prin hipoxie, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială gravă. Simptomele de TRALI se dezvoltă de obicei în timpul unei transfuzii sau în decurs de 6 ore de la aceasta, adesea în termen de 1 - 2 ore. Prin urmare, pacienții cărora li s-a administrat IgIV trebuie

monitorizați și administrarea IgIV trebuie întreruptă imediat în cazul unor reacții adverse la nivel pulmonar. TRALI este o afecțiune care pune viața în pericol și necesită tratament imediat într-o unitate de terapie intensivă.

Sindromul meningitei aseptice (AMS)

S-a raportat apariția sindromului meningitei aseptice în asocieră cu tratamentul cu IgIV. Sindromul apare la un interval între câteva ore și două zile după tratamentul cu IgIV.

Examinările lichidului cefalorahidian sunt adesea pozitive, indicând pleiocitoză, până la câteva mii de celule într-un mm³, predominant din seriile granulocitare și prezintă concentrații crescute ale proteinelor, până la câteva sute de mg/dl. AMS poate să apară mai frecvent asociat tratamentului cu IgIV în doză mare (2g/kg).

Pacienții care prezintă astfel de semne și simptome trebuie supuși unei examinări neurologice detaliate, inclusiv studii CSF, în vederea eliminării altor cauze de meningită.

Întreruperea tratamentului cu IgIV a avut ca rezultat remisiunea AMS în câteva zile, fără sechele.

Din datele obținute după punerea pe piață a KIOVIG, nu s-a observat o corelație clară între AMS și dozele mari. La femei a fost observată o incidență crescută a AMS.

Anemia hemolitică

Medicamentele cu IgIV pot să conțină anticorpi de grup sanguin care se pot comporta ca hemolizine, determinând in vivo acoperirea eritrocitelor cu imunoglobulină, cauzând o reacție pozitivă directă antiglobulină (testul Coombs) și, rareori, hemoliză. În urma terapiei cu IgIV se poate dezvolta o anemie hemolitică, din cauza intensificării fenomenului de sechestrare a eritrocitelor. Pacienții aflați în tratament cu IgIV trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și a simptomelor de hemoliză. (Vezi pct. 4.8.)

Neutropenia/leucopenia

O scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori grave, au fost raportate după tratamentul cu IgIV. Acest lucru apare de obicei în termen de câteva ore sau zile după administrarea IgIV și se rezolvă spontan în termen de 7 - 14 zile.

Interferența cu testele serologice

După perfuzarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a valorilor diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina obținerea unor rezultate fals pozitive la testele serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru detectarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (DAT, testul Coombs direct).

Administrarea de KIOVIG poate determina rezultate fals pozitive ale analizelor care depind de detectarea beta-D-glicanilor pentru diagnosticul infecțiilor fungice. Acestea pot persista în decursul săptămânilor de după administrarea medicamentului.

Microorganisme transmisibile

KIOVIG este preparat din plasmă umană. Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării produselor medicale preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru a evidenția indicatori specifici de infecție și introducerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor microorganisme

infecțioase. Acest fapt este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și al altor microorganisme patogene.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt HIV, VHB și VHC și pentru virusul neîncapsulat VHA și parvovirusul B19.

Experiența clinică nu a evidențiat transmiterea hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța virală o are conținutul de anticorpi.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Copii și adolescenți

Nu există riscuri specifice pentru copii și adolescenți în ceea ce privește reacțiile adverse enumerate mai sus. Copiii și adolescenții pot fi mai predispuși la supraîncărcare volemică (vezi pct. 4.9).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat cum ar fi cel rujeolic, rubeolic, parotiditic și varicelic pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și de maxim 3 luni. După administrarea acestui medicament trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice statusul anticorpilor.

Diluția KIOVIG cu soluție de glucoză 5% poate determina creșterea glicemiei.

Diuretice de ansă

Evitați utilizarea concomitentă a diureticelor de ansă.

Copii și adolescenți

Interacțiunile enumerate se aplică atât pentru adulți, cât și pentru adolescenți și copii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate și, de aceea, trebuie administrat cu precauție la femeile gravide și la cele care alăptează. S-a demonstrat că produsele care conțin IgIV traversează placenta, în special în al treilea trimestru. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele se excretă în laptele matern și pot contribui la protecția nou-născutului față de agenți patogeni cu poartă de intrare mucoasă. Nu se așteaptă efecte negative asupra nou-născuților/copiilor hrăniți la sân.

Fertilitatea

Experiența clinică privind imunoglobulinele indică faptul că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele reacții adverse asociate tratamentului cu KIOVIG pot avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să dispară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului privind siguranța

Ocazional pot apărea reacții adverse cum ar fi frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și dureri moderate de spate.

Rareori, imunoglobulinele umane normale pot determina o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar dacă pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările anterioare.

După administrarea de imunoglobulină umană normală, s-au observat cazuri de meningită aseptică reversibilă și cazuri rare de reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat - frecvență necunoscută). Reacții de hemoliză reversibilă au fost observate în special la pacienții cu grup de sânge A, B și AB. Rareori, după administrarea unor doze mari de IgIV, se poate dezvolta o anemie hemolitică ce necesită transfuzii (vezi și pct. 4.4).

S-au observat creșteri ale creatininemiei și/sau insuficiență renală acută.

Foarte rar: Reacții tromboembolice cum ar fi infarctul de miocard, accidentul vascular cerebral, embolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă.

Cazuri de afectare pulmonară acută post-transfuzională (TRALI).

Listă sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Tabelele prezentate mai jos sunt în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați). Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice și tabelul 2 prezintă RA raportate după punerea pe piață.

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse (RA) – în studiile clinice cu KIOVIG		
Aparate, sisteme, organe (ASO) MedDRA	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Bronșită, nazofaringită	Frecvente
	Sinuzită cronică, infecții fungice, infecții bacteriene, infecții renale, sinuzite, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, infecții bacteriene ale tractului urinar, meningită aseptică	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie, limfadenopatie	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, reacție anafilactică	Mai puțin frecvente
Tulburări endocrine	Afecțiuni tiroidiene	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Frecvente
Tulburări psihice	Insomnie, anxietate	Frecvente
	Iritabilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeli, migrenă, parestezii, hipoestezie	Frecvente
	Amnezie, disartrie, disgeuzie, tulburări de echilibru, tremor	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Conjunctivită	Frecvente
	Dureri oculare, tumefiere oculară	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij, lichid în urechea medie	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Foarte frecvente
	Congestia bruscă a feței	Frecvente
	Senzație de frig la nivelul extremităților, flebite	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse, rinoree, astm bronșic, congestie nazală, durere orofaringiană, dispnee	Frecvente
	Tumefiere orofaringiană	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Foarte frecvente
	Diaree, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	Frecvente
	Distensie abdominală	Mai puțin frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate	Foarte frecvente
	Contuzii, prurit, urticarie, dermatită, eritem	Frecvente
	Angioedem, urticarie acută, transpirații reci, reacții de fotosensibilitate, transpirații nocturne, hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate, artralгии, dureri la nivelul extremităților, mialгии, spasme musculare, slăbiciune musculară	Frecvente
	Fasciculații musculare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Mai puțin frecvente

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse (RA) – în studiile clinice cu KIOVIG		
Aparate, sisteme, organe (ASO) MedDRA	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții locale (adică dureri/tumefiere/reacții/prurit la nivelul locului de perfuzare), febră, oboseală	Foarte frecvente
	Frisoane, edem, sindrom asemănător gripei, disconfort toracic, durere în piept, astenie, indispoziție, rigiditate	Frecvente
	Senzație de presiune în piept, senzație de căldură, senzație de arsură, tumefacții	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea colesteroliei, creșterea creatininemiei, creșterea uremiei, scăderea numărului de leucocite, creșterea alaninaminotransferazei, scăderea hematocritului, scăderea eritrocitelor, creșterea frecvenței respiratorii	Mai puțin frecvente

Tabelul 2 Reacții adverse (RA) după punerea pe piață		
Aparate, sisteme, organe (ASO) MedDRA	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Hemoliză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Infarct miocardic	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, tromboză venoasă profundă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolism pulmonar, edem pulmonar	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Test Coombs direct pozitiv, scădere a saturației cu oxigen	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Afectare pulmonară acută post-transfuzională	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Fasciculațiile și slăbiciunea musculară au fost raportate numai la pacienții cu NMM.

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse raportate la copii și adolescenți sunt aceleași ca și la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

Pentru siguranța din punct de vedere al transmiterii agenților infecțioși, vezi pct. 4.4.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, incluzând pacienții vârstnici sau pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Copii mai mici, cu vârsta sub 5 ani, pot fi mai predispuși la supraîncărcare volemică. De aceea, la acest grup de pacienți, valorile dozelor trebuie calculate cu atenție. În plus, copii cu boala Kawasaki prezintă un risc deosebit de mare din cauza afectării cardiace, astfel încât doza și viteza de administrare trebuie calculate cu atenție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline: imunoglobuline umane normale pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva agenților infecțioși.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți la populația normală. De obicei, este preparată din plasma colectată din minim 1000 de donări. Conține o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G proporțională cu cea din plasma umană nativă. Dozele adecvate ale acestui medicament pot restabili la valori normale nivelurile de imunoglobulină G scăzute patologic.

Mecanismul de acțiune pentru alte indicații în afara terapiei de substituție nu este complet elucidat, dar include efecte imunomodulatorii.

Copii și adolescenți

Nu există diferențe teoretice sau constatate în ceea ce privește acțiunea imunoglobulinelor la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și în totalitate în circulația primitivului. Se distribuie relativ rapid în plasmă și în lichidul extravascular; după aproximativ 3 până la 5 zile se realizează un echilibru între compartimentele intra- și extravascular.

Parametrii farmacocinetici pentru KIOVIG s-au determinat în două studii clinice la pacienți cu IDP, studii efectuate în Europa și S.U.A. În aceste studii au fost incluși în total 83 de subiecți cu vârsta minimă de 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 300 și 600 mg/kg la un interval cuprins între 21 și 28 de zile, timp de 6 până la 12 luni. Timpul de înjumătățire plasmatică median al IgG după administrarea KIOVIG a fost de 32,5 zile. Această timp de înjumătățire plasmatică poate varia individual, în special în imunodeficiența primară. Parametrii farmacocinetici ai produsului sunt prezentați pe scurt în tabelul de mai jos. Toți parametrii au fost analizați separat pentru trei grupe de vârstă, copii (sub 12 ani, n=5), adolescenți (între 13 și 17 ani, n=10) și adulți (peste 18 ani, n=64). Valorile obținute din aceste studii sunt comparabile cu parametrii raportați pentru alte imunoglobuline umane.

Prezentare pe scurt a parametrilor farmacocinetici pentru KIOVIG						
Parametru	Copii (12 ani sau mai mici)		Adolescenți (între 13 și 17 ani)		Adulți (18 ani sau mai mari)	
	Mediană	ÎÎ* 95 %	Mediană	ÎÎ 95 %	Mediană	ÎÎ 95 %
Timp de înjumătățire plasmatică terminal (zile)	41,3	20,2 – 86,8	45,1	27,3 – 89,3	31,9	29,6 – 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (valoare minimă)	2,28	1,72 – 2,74	2,25	1,98 – 2,64	2,24	1,92 – 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (valoare maximă)	4,44	3,30 – 4,90	4,43	3,78 – 5,16	4,50	3,99 – 4,78
Recuperare <i>in-vivo</i> (%)	121	87 – 137	99	75 – 121	104	96 – 114
Recuperare progresivă (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 – 2,60	2,09	1,78 – 2,65	2,17	1,99 – 2,44
ASC _{0-21d} (g·oră/dl) (arie sub curba concentrației în funcție de timp)	1,49	1,34 – 1,81	1,67	1,45 – 2,19	1,62	1,50 – 1,78

*ÎÎ – Interval de încredere

IgG și complexe IgG sunt distruse în celulele sistemului reticuloendotelial.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman.

Siguranța KIOVIG a fost demonstrată în câteva studii non-clinice. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea.

Apariția anticorpilor împotriva proteinelor heterogene nu permite efectuarea unor studii privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Deoarece experiența clinică nu a demonstrat potențial carcinogen pentru imunoglobuline, nu s-au efectuat studii experimentale la specii heterogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În lipsa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alte produse IgIV.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Dacă este necesară o diluare pentru concentrații mai mici, se recomandă utilizarea imediat după diluare. S-a demonstrat că stabilitatea KIOVIG după diluare cu soluție de glucoză 5% cu obținerea unei concentrații finale de 50 mg/ml (5%) imunoglobulină este de 21 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C precum și între 28°C și 30°C; totuși, aceste studii nu au inclus aspectele privind contaminarea microbiană și siguranța.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

Flaconul trebuie păstrat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10, 25, 50, 100, 200 sau 300 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (bromobutil).

Mărimea ambalajului: 1 flacon

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, produsul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Dacă este necesară diluarea, se recomandă utilizarea soluției de glucoză 5%. Pentru obținerea unei soluții de imunoglobulină de 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) trebuie diluat cu un volum egal de soluție de glucoză. Se recomandă ca, în timpul diluării, riscul de contaminare microbiană să fie redus la minim.

Înainte de administrare, produsul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis. A nu se utiliza soluțiile tulburi sau care prezintă depozite.

KIOVIG trebuie administrat numai intravenos. Alte căi de administrare nu au fost evaluate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Austria

8. NUMĂRUL(e) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 ianuarie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 decembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ / AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII)SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Nu este cazul.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR
POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE
CONDIȚIONATĂ / ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (1G, 2,5G, 5G, 10G, 20G ȘI 30G)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă (10%)
imunoglobulină umană normală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Proteină umană, 100 mg/ml, din care IgG minim 98%.

Conținut maxim de imunoglobulină A (IgA): 140 micrograme/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. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă (10%)

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

KIOVIG

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Număr unic național inclus.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ DE FLACON (5G, 10G, 20G ȘI 30G)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă
imunoglobulină umană normală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Proteină umană, 100 mg/ml, din care IgG minim 98%.

Conținut maxim de imunoglobulină A (IgA): 140 micrograme/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă (10%)

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Număr unic național inclus.

MINIMUMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (1G)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă
imunoglobulină umană normală
Intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 g /10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (2,5G)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă
imunoglobulină umană normală
Intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 g / 25 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

KIOVIG 100 mg/ml soluție perfuzabilă imunoglobulină umană normală

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este KIOVIG și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înaintea utilizării KIOVIG
3. Cum să utilizați KIOVIG
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KIOVIG
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KIOVIG

KIOVIG aparține clasei de medicamente denumite imunoglobuline. Aceste medicamente conțin anticorpi umani, care sunt prezenți și la dumneavoastră în sânge. Anticorpul ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Medicamentele precum KIOVIG sunt utilizate la pacienți care nu au o cantitate suficientă de anticorpi în sânge și care au tendința să facă infecții frecvente. Aceste medicamente pot fi utilizate și la pacienții care au nevoie de o cantitate suplimentară de anticorpi pentru tratamentul anumitor afecțiuni inflamatorii (afecțiuni autoimune).

KIOVIG este utilizat pentru

Tratamentul pacienților care nu au o cantitate suficientă de anticorpi (terapie de substituție). Aceștia se împart în două grupe:

1. Pacienți cu deficit din naștere al producerii de anticorpi (sindroame de imunodeficiență primară)
2. Pacienți cu imunodeficiențe secundare (IDS), care suferă de infecții severe sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficient și care fie au **deficiențe de anticorpi specifici dovedite (DASD)***, fie nivelul seric de IgG este <4 g/l.

*DASD = incapacitatea de a atinge o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi IgG la vaccinurile cu antigen pneumococic polizaharidic și polipeptidic

Tratamentul pacienților cu anumite afecțiuni inflamatorii (imunomodulare). Aceștia se împart în cinci grupe:

1. Pacienți cu număr insuficient de trombocite (trombocitopenie imună primară, TIP), cu risc crescut de sângerare sau care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale în viitorul apropiat
2. Pacienți cu o afecțiune asociată cu inflamații multiple ale nervilor din întregul organism (sindromul Guillain Barré)

3. Pacienți cu o afecțiune care determină inflamații multiple ale mai multor organe (boala Kawasaki)
4. Pacienți cu o afecțiune rară, caracterizată prin scăderea forței musculare a membrelor, cu instalare asimetrică, progresivă, lentă, fără deficit senzitiv (neuropatie motorie multifocală, NMM)
5. Pacienți cu poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică demielinizantă (PICD).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați KIOVIG

Nu utilizați KIOVIG

Dacă sunteți alergic la imunoglobuline sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

De exemplu, dacă aveți deficit de imunoglobulină A, este posibil să aveți în sânge anticorpi împotriva imunoglobulinei A. Deoarece KIOVIG conține urme de imunoglobulină A (sub 0,14 mg/ml), este posibilă apariția unei reacții alergice.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați KIOVIG, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Cât timp este necesară monitorizarea în timpul perfuzării

- În timpul perfuziei cu KIOVIG veți fi atent monitorizat pentru a fi sigur că nu apare o reacție. Medicul dumneavoastră se asigură că viteza de administrare a KIOVIG este adecvată pentru dumneavoastră.
- Poate exista un risc crescut de reacții adverse dacă: KIOVIG se administrează cu o viteză crescută, suferiți de o afecțiune cu niveluri scăzute de anticorpi în sânge (hipo- sau agamaglobulinemie), nu ați utilizat acest medicament înainte sau dacă a trecut un interval lung de timp (de exemplu câteva săptămâni) de când l-ați utilizat ultima dată. În asemenea cazuri, veți fi monitorizat cu atenție în timpul perfuziei și timp de o oră după ce s-a oprit perfuzarea.
- Dacă ați mai urmat tratament cu KIOVIG și ultimul tratament a fost recent, atunci veți fi monitorizat pe perioada perfuziei și cel puțin 20 minute după încetarea administrării.

Când poate fi necesară încetinirea ritmului sau încetarea perfuziei

În cazuri rare, este posibil ca organismul dumneavoastră să fi reacționat anterior la anumiți anticorpi specifici și prin urmare veți fi mai sensibil la medicamentele care conțin anticorpi. Acest lucru este posibil, în special, dacă suferiți de un deficit de imunoglobulină A. În aceste cazuri rare, puteți prezenta reacții alergice cum ar fi o scădere bruscă a tensiunii arteriale sau șoc, chiar dacă ați mai urmat tratament cu medicamente care conțin anticorpi.

Dacă simțiți o reacție în timpul perfuziei cu KIOVIG, anunțați-vă medicul imediat. În funcție de hotărârea medicului dumneavoastră, viteza perfuziei poate fi micșorată sau administrarea poate fi oprită complet.

Grupe speciale de pacienți

- Medicul dumneavoastră are grijă deosebită în cazul în care sunteți supraponderal, în vârstă, diabetic sau dacă aveți tensiune arterială crescută, volum sanguin scăzut (hipovolemie) sau probleme cu vasele de sânge (afecțiuni vasculare). În aceste condiții, imunoglobulinele pot crește riscul de infarct cardiac, accident vascular cerebral, embolism pulmonar sau tromboză venoasă profundă, deși numai în cazuri foarte rare.

Informați-vă medicul dacă sunteți diabetic. Deși KIOVIG nu conține zahăr, poate fi diluat cu o soluție specială de zahăr (glucoză 5%), care vă poate afecta nivelul glucozei din sânge.

- Medicul dumneavoastră are grijă deosebită dacă ați mai avut boli renale sau dacă ați utilizat medicamente care vă pot afecta rinichii (medicamente nefrotoxice), deoarece există o foarte mică posibilitate de apariție a insuficienței renale acute.

Vă rugăm să vă informați medicul dacă suferiți de o afecțiune renală. Medicul dumneavoastră va alege imunoglobulina perfuzabilă adecvată pentru dumneavoastră.

Informații despre proveniența substanțelor conținute în KIOVIG

KIOVIG este alcătuit din plasmă umană (partea lichidă a sângelui). În cazul medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană, se adoptă anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Aceste măsuri includ selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor și testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru evidențierea existenței virusurilor/infecțiilor. De asemenea, în timpul procesării sângelui și plasmei, producătorii acestor produse includ etape care au rol de inactivare sau eliminare a virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când se administrează produse medicale preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și a altor tipuri de infecții.

Măsurile adoptate pentru fabricarea KIOVIG sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitice B și C și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A și al parvovirusului B19. KIOVIG conține și anumiți anticorpi care pot preveni o infecție cu virusul hepatitei A și cu parvovirusul B19.

KIOVIG împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă v-a fost administrat un vaccin în decursul ultimelor șase săptămâni până la trei luni, injectarea unor imunoglobuline cum este KIOVIG poate diminua efectul unor vaccinuri cu virusuri vii cum ar fi cel rujeolic, rubeolic, parotiditic și varicelic. De aceea, după ce ați utilizat aceste imunoglobuline, trebuie să așteptați până la 3 luni înainte de a putea fi vaccinat cu un virus viu atenuat. După ce ați efectuat un tratament cu imunoglobuline, trebuie să așteptați până la 1 an înainte de a fi vaccinat împotriva rujeolei.

Efecte asupra testelor sanguine

KIOVIG conține o varietate mare de anticorpi iar unii dintre aceștia pot afecta testele sanguine. Dacă efectuați un test sanguin după ce ați fost tratați cu KIOVIG, vă rugăm să vă informați medicul sau persoana care vă recoltează sânge despre tratamentul urmat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Nu s-au efectuat studii clinice cu KIOVIG la femei gravide sau care alăptează. Cu toate acestea, s-au mai utilizat medicamente care conțin anticorpi la femei gravide sau care alăptează și s-a demonstrat că nu există efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului.
- Dacă alăptați și urmați tratament cu KIOVIG, anticorpii medicamentului pot fi regăsiți în laptele matern. De aceea, copilul poate fi protejat de anumite infecții.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu KIOVIG, pacienții pot prezenta reacții adverse (de exemplu amețeli sau greață), acestea putând afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă apar aceste reacții, va trebui să așteptați până când vor dispărea.

3. Cum să utilizați KIOVIG

KIOVIG este destinat administrării intravenoase (perfuzare într-o venă). Se administrează de către medicul dumneavoastră sau de asistentă. Dozele și frecvența administrării perfuziilor variază în funcție de starea dumneavoastră clinică și de greutate.

La începutul administrării, KIOVIG se perfuzează cu viteză mică. În funcție de cum vă simțiți, medicul dumneavoastră poate crește ulterior viteza de administrare.

Utilizarea la copii și adolescenți

La copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) sunt valabile aceleași indicații, doze și frecvențe de administrare a perfuziilor, ca și cele recomandate la adulți.

Dacă utilizați o cantitate mai mare de KIOVIG decât este necesar

Dacă utilizați o cantitate mai mare de KIOVIG decât este necesar, sângele vă poate deveni prea gros (hipervâscos). Aceasta se poate întâmpla în special dacă sunteți un pacient cu risc, de exemplu un pacient în vârstă sau cu boli renale. Consumați o cantitate adecvată de lichide, astfel încât să nu vă deshidratați și informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la problemele medicale care v-au fost diagnosticate.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Anumite reacții adverse, de exemplu durerea de cap și înroșirea feței și gâtului pot fi reduse prin micșorarea vitezei de administrare.

Mai jos este prezentată o listă a reacțiilor adverse raportate după utilizarea KIOVIG:

- Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):
Durere de cap, tensiune arterială mare, greață, erupții trecătoare pe piele, reacții locale (adică durere și tumefacție sau alte reacții la locul de perfuzare), febră, oboseală.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):
Bronșită, răceală, număr mic de celule roșii în sânge, inflamare a ganglionilor limfatici, poftă de mâncare scăzută, dificultăți la adormire, anxietate, amețeli, migrenă, senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul pielii sau al unui membru, simț tactil redus, inflamație la nivelul ochilor, bătăi rapide ale inimii, înroșire a feței și gâtului, tuse, secreții nazale, tuse cronică sau respirație șuierătoare (astm bronșic), nas înfundat, dureri în gât, scurtare a respirației, diaree, vărsături, dureri abdominale, indigestie, vânătăi, mâncărimi și urticarie, dermatită, înroșire a pielii, dureri de spate, dureri la nivelul articulațiilor, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor, dureri musculare, crampe musculare, slăbiciune musculară, tremurături, acumulare de lichid sub piele, manifestări asemănătoare gripei, dureri sau disconfort în piept, lipsă a puterii sau senzație de slăbiciune, indispoziție, frisoane
- Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):
Infecție cronică la nivelul nasului, infecții fungice, diverse infecții (ale nasului și gâtului, rinichilor sau vezicii urinare), inflamație aseptică a membranelor care învelesc creierul, reacții alergice severe, afecțiuni ale glandei tiroide, răspuns excesiv la stimuli, probleme de memorie, dificultăți la vorbire, prezența unui gust neobișnuit în gură, tulburări de echilibru, tremor

involuntar, durere sau umflare la nivelul ochilor, vertij, prezență de lichid în urechea medie, senzație de frig la nivelul mâinilor și picioarelor, inflamare a unei vene, umflare la nivelul urechilor și gâtului, distensie abdominală, umflare rapidă la nivelul pielii, inflamare acută a pielii, transpirații reci, reacție crescută a pielii la razele soarelui, transpirații excesive și în timpul somnului, fasciculații musculare, nivel crescut al proteinelor serice în urină, senzație de presiune în piept, senzație de căldură, senzație de arsură, tumefacții, frecvență crescută a respirației, modificări ale rezultatelor testelor de sânge.

- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):
Distrugere a celulelor roșii din sânge, șoc alergic care poate pune viața în pericol, accident vascular ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, tensiune arterială mică, infarct miocardic, formarea unui cheag de sânge într-o venă importantă, formarea unui cheag de sânge în artera principală a plămânilor, acumulare de lichid la nivelul plămânilor, scurtare a respirației, rezultat pozitiv la testul Coombs, scădere a saturației cu oxigen a sângelui, afectare pulmonară acută post-transfuzională.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KIOVIG

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau modificări de culoare.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- A nu se congela.
- Flaconul trebuie păstrat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KIOVIG

- Substanța activă din KIOVIG este imunoglobulina umană normală.
- 1 ml de KIOVIG conține 100 mg de proteină umană din care imunoglobulină G (IgG) minim 98%.
- Celelalte componente (excipienți) sunt glicina și apa pentru preparate injectabile.

Cum arată KIOVIG și conținutul ambalajului

KIOVIG este o soluție pentru perfuzare, în flacoane de 10, 25, 50, 100, 200 sau 300 ml. Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau de culoare galben deschis. Este posibil ca nu toate formele de prezentare să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria
Tel.: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Modul de administrare

- KIOVIG trebuie administrat numai intravenos. Alte căi de administrare nu au fost evaluate.
- KIOVIG trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de administrare de 0,5 ml/kg și oră timp de 30 minute. Dacă este bine tolerat, viteza de administrare poate fi crescută treptat până la maxim 6 ml/kg și oră. Datele clinice obținute de la un număr limitat de pacienți indică, de asemenea, că pacienții adulți cu imunodeficiență primară (IDP) pot tolera o viteză de administrare de maxim 8 ml/kg și oră.
- Dacă este necesară diluarea înainte de injectare, KIOVIG poate fi diluat cu soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml (5% imunoglobulină).
- Apariția oricărui eveniment advers legat de administrarea perfuziei impune scăderea vitezei de administrare sau încetarea administrării.

Precauții speciale

- Apariția oricărui eveniment advers legat de administrarea perfuziei impune scăderea vitezei de administrare sau încetarea administrării.
- Se recomandă ca, de fiecare dată când se administrează KIOVIG, numele și seria produsului să fie înregistrate.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Precauții speciale pentru păstrare

- După diluare pentru obținerea de concentrații mai mici, se recomandă utilizarea imediată. S-a demonstrat că stabilitatea KIOVIG după diluare cu soluție de glucoză 5% cu obținerea unei concentrații finale de 50 mg/ml (5% imunoglobulină) este de 21 zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C precum și între 28°C și 30°C; totuși, aceste studii nu au inclus aspectele privind contaminarea microbiană și siguranța.

Instrucțiuni privind manipularea și eliminarea reziduurilor

- Înainte de utilizare, produsul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.
- Înainte de administrare, KIOVIG trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Trebuie administrate numai soluțiile limpezi până la ușor opalescente și incolore până la galben deschis. A nu se utiliza dacă se observă particule sau modificări de culoare.
- Dacă este necesară diluarea, se recomandă utilizarea soluției de glucoză 5%. Pentru obținerea unei soluții de imunoglobulină de 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) trebuie diluat cu un volum egal de soluție de glucoză. Se recomandă ca, în timpul diluării, riscul de contaminare microbiană să fie redus la minim.
- Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Doze recomandate

Indicație	Doză	Frecvența administrării perfuziei
Terapie de substituție în imunodeficiențe primare	doza inițială: 0,4 – 0,8 g/kg doza de întreținere: 0,2 – 0,8 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni pentru a obține o valoare minimă a IgG de cel puțin 5 – 6 g/l
Terapie de substituție în imunodeficiențe secundare	0,2 – 0,4 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni pentru a obține o valoare minimă a IgG de cel puțin 5 – 6 g/l
<u>Imunomodulare:</u>		
Trombocitopenie imună primară	0,8 – 1 g/kg sau 0,4 g/kg/zi	în prima zi, cu posibilitatea de a repeta o dată în decurs de 3 zile timp de 2 – 5 zile
Sindromul Guillain Barré	0,4 g/kg/zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	într-o singură doză, în asociere cu acidul acetilsalicilic
Poliradiculoneuropatie inflamatorie cronică demielinizantă (PICD)	doza inițială: 2g/kg doza de întreținere: 1g/kg	în doze fracționate timp de 2 – 5 zile la fiecare 3 săptămâni, timp de 1 – 2 zile

Indicație	Doză	Frecvența administrării perfuziei
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	doza inițială: 2 g/kg doza de întreținere: 1 g/kg sau 2 g/kg	administrată timp de 2 – 5 zile la interval de 2 – 4 săptămâni sau la interval de 4 – 8 săptămâni, timp de 2 – 5 zile