

## **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 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: produkt zawiera 100 mg maltozy w 1 ml.

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

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 z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał (patrz punkt 4.4)
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna
- w hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom
- w hipogammaglobulinemii u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT - haematopoietic stem cell transplantation)
- u pacjentów z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi.

#### 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 przewlekłej demielinizacyjnej polineuropatii zapalnej (ang. CIDP - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy)
- w chorobie Kawasaki.

#### **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 farmakokinetycznej i klinicznej. 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 5 do 6 g/l. Od rozpoczęcia leczenia do wyrównania stężenia 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 stężenia 5-6 g/l we krwi krążącej 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 poziom immunoglobuliny w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń może być konieczne zwiększenie dawki w celu uzyskania większego stężenia.

Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których profilaktyka antybiotykowa była nieskuteczna; hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na uodpornienie przeciw pneumokokom; pacjenci z wrodzonym AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi

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

Hipogammaglobulinemia u pacjentów po przeszczepie allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych

Zalecana dawka wynosi 0,2 - 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni. Należy utrzymać stężenie powyżej 5 g/l.

##### 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.

### Przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna (CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 4 kolejne dni; zaleca się podawać dawkę początkową co 3-4 tygodnie do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego.

Dawka podtrzymująca: lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą; po uzyskaniu maksymalnego działania zaleca się zmniejszyć dawkowanie i dostosować częstość podawania aż do uzyskania najmniejszej leczniczej dawki podtrzymującej.

Wykazano, że dawka początkowa była dobrze tolerowana przez 7 kolejnych cykli terapeutycznych prowadzonych przez ponad 6 miesięcy.

### Choroba Kawasaki

1,6 - 2,0 g/kg w podzielonych dawkach przez dwa do pięciu dni lub 2,0 g/kg jako jednorazowa dawka. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

| Wskazania                                                                                                           | Dawka                                                                      | Częstość wstrzyknień                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Leczenie substytucyjne<br>w pierwotnych zespołach niedoboru odporności                                              | - dawka<br>początkowa:<br>0,4 - 0,8 g/kg<br>- następnie:<br>0,2 - 0,8 g/kg | co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia<br>we krwi stężenia IgG co<br>najmniej 5 - 6 g/l |
| Leczenie substytucyjne<br>we wtórnym niedoborze odporności                                                          | 0,2 - 0,4 g/kg                                                             | co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia<br>we krwi stężenia IgG co<br>najmniej 5 - 6 g/l |
| AIDS wrodzone                                                                                                       | 0,2 - 0,4 g/kg                                                             | co 3 - 4 tygodnie                                                                 |
| Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) u pacjentów<br>po przeszczepie allogenicznym macierzystych<br>komórek krwiotwórczych | 0,2 - 0,4 g/kg                                                             | co 3 - 4 tygodnie do osiągnięcia<br>we krwi stężenia IgG powyżej<br>5 g/l         |
| Leczenie immunomodulujące:                                                                                          |                                                                            |                                                                                   |
| Pierwotna małopłytkowość immunologiczna                                                                             | 0,8 - 1 g/kg<br><br>lub<br>0,4 g/kg/d                                      | w pierwszym dniu, możliwe<br>powtórzenie raz w ciągu 3 dni<br><br>przez 2 - 5 dni |
| Zespół Guillain–Barré                                                                                               | 0,4 g/kg/d                                                                 | przez 5 dni                                                                       |
| Przewlekła zapalna polineuropatia<br>demyelinizacyjna (CIDP)*                                                       | dawka<br>początkowa<br>2 g/kg                                              | przez 4 kolejne dni co 3-4<br>tygodnie                                            |
|                                                                                                                     | dawka<br>podtrzymująca                                                     | dostosowana do potrzeb<br>pacjenta,<br>patrz opis powyżej                         |

|                  |                                   |                                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choroba Kawasaki | 1,6 - 2 g/kg<br><br>lub<br>2 g/kg | w podzielonych dawkach przez<br>ponad 2 - 5 dni w połączeniu<br>z kwasem acetylosalicylowym<br><br>w jednej dawce w połączeniu<br>z kwasem acetylosalicylowym |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Dawka ustalona na podstawie dawek stosowanych w badaniu klinicznym przeprowadzonym z produktem Ig VENA (patrz punkt 5.1).

### ***Szczególne populacje***

Doświadczenie dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i więcej jest ograniczone.

### ***Dawkowanie u dzieci i młodzieży***

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.

### ***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. Jeśli jest dobrze tolerowana (patrz punkt 4.4.), szybkość infuzji można stopniowo zwiększać maksymalnie do 1,85 ml/kg/godz. (40 kropli na minutę). Patrz także punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4).  
Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

## **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.

Niektóre ciężkie działania niepożądane mogą być związane z szybkością infuzji. 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:

- w przypadku zbyt szybkiej infuzji
- 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.

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.

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

W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy postępować według obecnie obowiązujących standardów medycznych leczenia wstrząsu.

U wszystkich pacjentów podawanie dożylnie Ig wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji Ig
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania poziomu kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą pojawić się u pacjentów z przeciwciałami przeciw IgA.

IVIg nie jest wskazany u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, w którym niedobór IgA jest jedynym ważnym zaburzeniem.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może spowodować spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

#### 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, długotrwale 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.

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). U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, immunoglobuliny dożylne powinny być podawane z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej stosowanej dawce.

#### Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

W czasie leczenia dożylnymi immunoglobulinami odnotowano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowych (ang. AMS - aseptic meningitis syndrome). Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez wystąpienia następstw. 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).

#### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobuliny dożylnej 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 rozwijać 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).

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po wstrzyknięciu 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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących środków zapobiegawczych lub monitorowania u dzieci i młodzieży.

### **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.

#### 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 pediatriczną.

### **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 są wydzielane do mleka i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed zakażeniami przenikającymi przez błony śluzowe.

#### 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

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, obniżenie ciśnienia krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców.

Rzadko immunoglobulina ludzka normalna może spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet u pacjenta, u którego nie występowała nadwrażliwość po wcześniejszych podaniach.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej obserwowano przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przejściowych reakcji skórnych. Obserwowano odwracalne działania hemolityczne u pacjentów, w szczególności z grupami krwi A, B i AB. Rzadko, w czasie leczenia dużą dawką IVIg może wystąpić niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji (patrz także punkt 4.4).

Obserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko występowały powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zator płucny, zakrzepica żył głębokich.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację układów i narządów zgodną z terminologią MedDRA. 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).

Brak jest wystarczających danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych. **Następujące dane zestawiono w oparciu o doniesienia zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działania niepożądane                                     | Częstość                                   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Zatorowość płucna                                         | Nieznana                                   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Incydent naczyniowo-mózgowy<br>Ból głowy<br>Zawroty głowy | Nieznana<br>Bardzo rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Zaburzenia serca                                               | Zawał mięśnia sercowego                                   | Nieznana                                   |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Zakrzepica żył głębokich<br>Zatorowość<br>Niedociśnienie  | Nieznana<br>Nieznana<br>Bardzo rzadko      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Wstrząs anafilaktyczny<br>Nadwrażliwość                   | Nieznana<br>Nieznana                       |

|                                                   |                                                                  |                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Ostra niewydolność nerek                                         | Bardzo rzadko                  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych                    | Bardzo rzadko                  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Hemoliza<br>Niedokrwistość hemolityczna                          | Bardzo rzadko<br>Nieznana      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Reakcje skórne                                                   | Bardzo rzadko                  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów<br>Ból pleców                                         | Bardzo rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Gorączka<br>Dreszcze                                             | Bardzo rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Wymioty<br>Nudności                                              | Bardzo rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Badania diagnostyczne                             | Obniżone ciśnienie krwi<br>Zwiększone stężenie kreatyniny w krwi | Nieznana<br>Nieznana           |

**Częstość występowania działań niepożądanych w badaniu klinicznym produktu Ig VENA  
(756 dawek Ig VENA podanych w czasie badania)**

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b> | <b>Działania niepożądane (ilość działań niepożądanych)</b> | <b>Częstość</b>                    |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                   | Ból głowy (1)                                              | Niezbyt często<br>(1 na 756 podań) |

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.

#### **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.

U dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie należy spodziewać się różnic.

## **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 stężenie immunoglobuliny G do wartości prawidłowych. Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulujące.

#### 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.

#### **Badania 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 przerwali 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):

|                                                                  | <i>Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)</i> |                    |                      | <i>Analiza zgodna z protokołem (PP)</i> |                          |                      |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>                               | <b>IgVENA®<br/>10 g/200 ml</b>                  | <b>MP iv.</b>      | <b>wartość<br/>p</b> | <b>IgVENA®<br/>10 g/200 ml</b>          | <b>MP iv.</b>            | <b>wartość<br/>p</b> |
| Częstość nawrotów *                                              | 45,8%<br>(n 11/24)                              | 52,4%<br>(n 11/21) | 0,7683               | 38,1%<br>(n 8/21)                       | 0%<br>(n 0/10)           | <b>0,0317</b>        |
| Suma wyników MRC [delta (wartość p)]                             | +4,7<br><b>(0,0078)</b>                         | +1,8<br>(0,1250)   | 0,6148               | +4,0<br><b>(0,0469)</b>                 | +2,0<br>(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<br><b>(0,0005)</b>                        | +5,4<br>(0,6169)   | 0,0641               | +16,5<br><b>(0,0044)</b>                | +14,7<br><b>(0,0156)</b> | 0,5012               |

|                                            |                   |                   |        |                   |                   |        |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|-------------------|-------------------|--------|
| Siła chwytu ręki lewej [delta (wartość p)] | +16,9<br>(0,0011) | +8,8<br>(0,1170)  | 0,1358 | +12,7<br>(0,0014) | +10,5<br>(0,0156) | 0,3330 |
| Czas na 10 metrów [delta (wartość p)]      | -3,2<br>(0,0025)  | -0,5<br>(0,2051)  | 0,0800 | -3,5<br>(0,0043)  | -2,0<br>(0,4453)  | 0,2899 |
| Skala ONLS (wartość p)                     | 0,0006            | 0,0876            | 0,4030 | 0,0033            | 0,0661            | 0,8884 |
| Skala Rankin (wartość p)                   | 0,0006            | 0,0220            | 0,3542 | 0,0132            | 0,2543            | 0,8360 |
| Skala Rotterdam [delta (wartość p)]        | +1,4<br>(0,0071)  | +1,3<br>(0,0342)  | 0,6465 | +1,1<br>(0,0342)  | +1,1<br>(0,0859)  | 0,4056 |
| SF-36 QoL                                  | +14,2<br>(0,0011) | +16,7<br>(0,0008) | 0,3634 | +11,1<br>(0,0091) | +16,0<br>(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).

## 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 21 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.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata dla wielkości opakowania po 100 ml.

2 lata dla wielkości opakowań po 20 ml, 50 ml oraz 200 ml.

Po otwarciu fiolki zawartość należy zużyć natychmiast.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 fiolka po 20 ml.

1 fiolka po 50 ml + zestaw do infuzji

1 fiolka po 100 ml + zestaw do infuzji

1 fiolka po 200 ml + zestaw do infuzji.

Fiolki ze szkła (typ I) z korkiem z gumy halobutyłowej (typ I).

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

Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

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

Nie stosować roztworów, które są mętne lub mają osad.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12908

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.05.2007

19.10.2010

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

03/2013