

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kiovig, 100mg/mL, rastvor za infuziju

INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL sadrži:

Humani normalni imunoglobulin.....100 mg
(čistoća od najmanje 98% IgG)

Svaka bočica od 25 mL sadrži: 2,5 g humanog normalnog imunoglobulina

Svaka bočica od 50 mL sadrži: 5 g humanog normalnog imunoglobulina

Svaka bočica od 100 mL sadrži: 10 g humanog normalnog imunoglobulina

Sadržaj IgG podklasa je (približne vrednosti):

IgG1 \geq 56,9%

IgG2 \geq 26,6%

IgG3 \geq 3,4 %

IgG4 \geq 1,7%

Maksimalan sadržaj IgA je 140 mikrograma/mL.

Proizveden iz humane plazme.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Rastvor je bistar ili blago opalescentan i bezbojan do svetlo žut.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Supstitucionna terapija kod odraslih, i dece i adolescenata (0-18 godina) u:

- Sindromima primarne imunodefijencije (PID) sa smanjenom proizvodnjom antitela (videti odeljak 4.4).
- Sindromima sekundarne imunodefijencije (SID) kod pacijenata koji imaju teške ili rekurentne infekcije, neefikasna antibiotska terapija ili dokazana neaktivnost specifičnih antitela (PSAF*) ili nivo IgG u serumu <4 g/L.

*PSAF= neuspeh porasta titra IgG antitela najmanje dvostruko na pneumokokni polisaharid i polipeptid antigen vakcina

Imunomodulacija kod odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina) u sledećim stanjima:

- Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP), kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije da bi se korigovao broj trombocita.

- Guillain Barré-ov sindrom
- Kawasaki-jeva bolest (terapija uz acetilsalicilnu kiselinu, videti odeljak 4.2)
- Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)
- Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

4.2. Doziranje i način primene

Supstitucionu terapiju bi trebalo započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

U supstitucionoj terapiji doziranje može zahtevati da se individualno prilagodi svakom pacijentu u zavisnosti od farmakokinetike i kliničkog odgovora. Doziranje zasnovano na telesnoj težini može zahtevati prilagođavanje kod pacijenata sa nedovoljnom ili prekomernom težinom.

Date su sledeće smernice za režim doziranja.

Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije

Režim doziranja trebalo bi odrediti kroz postignuti nivo IgG (meren pre sledeće infuzije) od najmanje 5-6 g/L. Potrebno je tri do šest meseci posle započinjanja terapije da bi se postigla ravnoteža (nivoi IgG u plato fazi). Preporučena početna doza je 0,4-0,8 g/kg telesne mase (TM), nakon čega se primenjuje najmanje 0,2 g/kg TM svake tri do četiri nedelje.

Doza potrebna da se dostigne terapijski nivo od 5-6 g/L je 0,2-0,8 g/kg TM po mesecu. Interval doziranja nakon dostizanja stanja ravnoteže varira između 3-4 nedelje.

IgG terapijske nivoe treba meriti i određivati povezano sa učestalošću bakterijskih infekcija. Da bi se smanjila stopa infekcije, može biti potrebno povećati dozu i težiti višim terapijskim nivoima.

Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih profilaksa antibioticima nije bila uspešna; hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata u plato fazi multiplog mijeloma koji nisu odgovorili na imunizaciju pneumokokom; kongenitalna AIDS i rekurentne bakterijske infekcije.

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg TM svake tri do četiri nedelje.

Sekundarna imunodeficijencija (kao što je opisano u odeljku 4.1)

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg TM svake tri do četiri nedelje.

IgG terapijske nivoe treba meriti i određivati povezano sa učestalošću infekcija. Dozu treba prilagoditi da bi se postigla optimalna zaštita od infekcija, povećanje doze može biti neophodno kod pacijenata sa upornim infekcijama, smanjenje doze treba razmotriti kada je infekcija izlečena.

Hipogamaglobulinemija kod pacijenata posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (HSCT)

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg TM svake tri do četiri nedelje. Terapijske nivoe treba održavati iznad 5 g/L.

Idiopatska trombocitopenična purpura

Postoje dva alternativna rasporeda terapije:

- 0,8-1 g/kg TM prvog dana lečenja; ova doza se može ponavljati jedanput u tri dana,
- 0,4 g/kg TM dnevno u trajanju od dva do pet dana.

Terapija se može ponoviti ako se bolest ponovo javi.

Guillain Barré-ov sindrom

0,4 g/kg/danu TM u toku 5 dana (mogućnost ponavljanja doze u slučaju ponovne pojave bolesti)

Kawasaki-jeva bolest

2,0 g/kg TM treba da se daje dozakao pojedinačna doza. Pacijentima istovremeno treba davati acetilsalicilnu kiselinu.

Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)

Početna doza: 2 g/kg u podeljenim dozama u toku 2 do 5 dana

Doza održavanja:

1 g/kg u toku 1 do 2 dana uzastopno svake 3 nedelje.

Efikasnost terapije treba procenjivati nakon svakog ciklusa; ukoliko nakon 6 meseci nema terapijskog efekta, terapiju treba prekinuti.

Ukoliko je terapija efikasna dugotrajna terapija treba da zavisi od mišljenja lekara na osnovu odgovora pacijenta i odgovara održavanja. Doziranje i intervali se mogu prilagoditi u skladu sa individualnim tokom bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Početna doza: 2 g/kg u toku 2 do 5 uzastopnih dana.

Doza za održavanje: 1 g/kg svake 2 do 4 nedelje ili 2 g/kg svakih 4 do 8 nedelja.

Efikasnost terapije treba procenjivati nakon svakog ciklusa; ukoliko nakon 6 meseci nema terapijskog efekta, terapiju treba prekinuti.

Ukoliko je terapija efikasna, dugotrajna terapija treba da zavisi od mišljenja lekara na osnovu odgovora pacijenta i odgovara održavanja. Doziranje i intervali mogu se prilagoditi u skladu sa individualnim tokom bolesti.

Preporuke za doziranje su sumirane u sledećoj tabeli:

Indikacija	Doza	Učestalost davanja
Supstitucionna terapija u primarnoj imunodeficijenciji	<ul style="list-style-type: none"> • početna doza: 0,4-0,8 g/kg TM • doza održavanja: 0,2-0,8 g/kg TM 	Svake 3-4 nedelje dok se ne postigne nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Supstitucionna terapija u sekundarnoj imunodeficijenciji	0,2-0,4 g/kg TM	Svake 3-4 nedelje dok se ne postigne nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Kongenitalna AIDS	0,2-0,4 g/kg TM	Svake 3-4 nedelje

Hipogamaglobulinemija (< 4 g/L) kod pacijenata posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze	0,2-0,4 g/kg TM	Svake 3-4 nedelje dok se ne postigne nivo IgG iznad 5 g/L
Imunomodulacija:		
Idiopatska trombocitopenična purpura	0,8-1 g/kg TM ili 0,4 g/kg TM/danu	Prvog dana, može se ponoviti jedanput u tri dana Od 2-5 dana
Guillain Barré-ov sindrom	0,4 g/kg TM/danu	5 dana
Kawasaki-jeva bolest	2 g/kg TM	U jednoj dozi u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom
Hronična inflamatorna demijalinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)	Početna doza 2 g/kg Doza održavanja 1 g/kg	U nekoliko doza od 2 do 5 dana Svake 3 nedelje u toku 1 do 2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	Početna doza: 2 g/kg TM Doza za održanje: 1 g/kg ili 2 g/kg	Od 2-5 dana Svake 2-4 nedelje ili svakih 4 do 8 nedelja u toku 2 do 5 dana

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) se ne razlikuje od doziranja za odrasle jer se ono određuje za svaku indikaciju prema telesnoj masi i prilagođava kliničkom ishodu navedenih stanja.

Poremećaj u radu jetre

Nema podataka da je potrebno podešavanje doze.

Poremećaj u radu bubrega

Nije potrebno podešavanje doze ukoliko nije klinički opravdano, videti odeljak 4.4

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavanje doze ukoliko nije klinički opravdano, videti odeljak 4.4

Način primene

Intravenska upotreba.

Humani normalni imunoglobulin treba da se daje intravenskom infuzijom sa početnom brzinom od 0,5 mL/kg TM/sat u toku 30 min. Ako se dobro podnosi (videti odeljak 4.4.), brzina primene se može povećati do maksimalnih 6 mL/kg TM /sat. Klinički podaci dobijeni od ograničenog broja pacijenata takođe ukazuju da stariji pacijenti sa primarnom imunodeficijencijom (PID) mogu podneti brzinu infuzije do 8 mL/kg TM/sat. Za ostale mere opreza pri upotrebi leka videti odeljak 4.4.

Ako se zahteva razblaženje pre infuzije, lek Kiovig se može razblažiti sa 5% rastvorom glukoze do konačne koncentracije od 50 mg/mL (5% imunoglobulin). Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

Ukoliko se javi bilo koje neželjeno dejstvo povezano sa davanjem infuzije, treba smanjiti brzinu infuzije ili u potpunosti prekinuti sa davanjem.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Hipersenzitivnost na humane imunoglobuline, posebno kod pacijenata koji imaju antitela protiv IgA.

Kod pacijenata sa selektivnom deficijencijom IgA kod kojih su se razvila antitela na IgA, primena proizvoda koji sadrže IgA može dovesti do anafilakse.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije na infuziju

Neke ozbiljne neželjene reakcije (npr. glavobolja, crvenilo, drhatica, mijalgija, šištanje, tahikardija, bol u donjem delu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu se povezati sa brzinom infuzije. Preporučena brzina infuzije data u odeljku "4.2 Način primene" mora se pažljivo pratiti. Pacijenti se moraju svakodnevno kontrolisati i pažljivo posmatrati kako bi se primetili eventualni simptomi neželjenih reakcija tokom infuzije.

Određene neželjene reakcije se mogu javiti mnogo češće:

- U slučaju brze infuzije
- Kod pacijenata koji primaju humani normalni imunoglobulin prvi put ili, u retkim slučajevima, kada je humani normalni imunoglobulin zamenjen (istim proizvodom drugog proizvođača) ili kada je proteklo dosta vremena od prethodne infuzije.
- Kod pacijenata sa nelečenom infekcijom ili postojećom hroničnom infekcijom.

MERE PREDOSTROŽNOSTI

Potencijalne komplikacije se često mogu izbeći ukoliko se :

- utvrdi da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin, tako što se prva infuzija proizvoda daje sporo (0,5 mL/kg TM/čas);
- obezbedi da se pacijenti pažljivo prate, da se ne bi pojavili neki simptomi tokom infuzije. Posebno, pacijenti koji prvi put primaju humani normalni imunoglobulin, pacijenti koji su pre koristili IgG proizvod (drugog proizvođača) ili kod onih kod kojih je protekao dug period od prethodne infuzije, treba da se prate u bolnici za vreme prve infuzije kao i za vreme prvog sata posle prve infuzije, da bi

se detektovali potencijalni neželjeni znaci. Svi ostali pacijenti treba da se prate najmanje 20 minuta posle primene infuzije.

Kod svih pacijenata, primena Ig za IV upotrebu zahteva:

- adekvatnu hidrataciju pre početka davanja infuzije Ig za I.V upotrebu
- praćenje količine izlučenog urina
- praćenje vrednosti kreatinina u serumu
- praćenje znakova i simptoma tromboze
- određivanje viskoziteta krvi kod pacijenata pod rizikom od hiperviskoznosti
- izbegavanje istovremene primene diuretika (Henleove petlje)

U slučaju pojave neželjene reakcije, mora se ili smanjiti brzina infuzije ili prekinuti infuzija. Terapijski tretman zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjenih reakcija.

Ukoliko je potrebno razblažiti lek Kiovig na niže koncentracije kada se radi o pacijentima koji boluju od šećerne bolesti, treba još jednom razmotriti opravdanost preporuke da se za razblaženje koristi 5% rastvor infuzije.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti su retke.

Do anafilakse može doći kod pacijenata:

- Sa nedetektovanim IgA koji imaju anti IgA antitela
- Koji su prethodno bili tolerantni na terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinima

Tromboembolizam

Postoji klinički dokaz o povezanosti Ig za I.V upotrebu i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), embolija pluća i tromboza dubokih vena za koje se pretpostavlja da su povezane sa povećanjem viskoznosti krvi koji se ogleda u visokom influsu imunoglobulina, kod pacijenta sa rizikom. Potrebna je opreznost kod propisivanja infuzije Ig za I.V upotrebu i kod gojaznih pacijenata i kod pacijenata sa postojećim faktorom rizika od tromboze (kao što su ateroskleroza u anamnezi, višestruki kardiovaskularni rizici, starost, smanjenje minutnog volumena srca, hipertenzija, upotreba estrogena, dijabetes mellitus i anamneza o vaskularnim bolestima ili trombotskim epizodama, kod pacijenata sa stečenim ili naslednim trombofilijama, poremećajima hiperkoaguabilnosti, kod pacijenata koji su dugo vremena imobilisani, kod pacijenata sa ozbiljnim hipovolemijama, kod pacijenata sa bolestima kod kojih dolazi do povećanja viskoznosti krvi, pacijenti sa ugrađenim vaskularnim kateterima i pacijenti koji primaju visoke doze i pri visokim brzinama infuzije).

Hiperproteinemija, povećana viskoznost seruma i posledično relativna pseudohiponatrijemija se mogu javiti kod pacijenata koji su na terapiji sa Ig za I.V upotrebu. Lekari treba da uzmu ovo u obzir, jer započinjanje terapije prave hiponatrijemije (smanjenje slobodne vode u serumu) kod ovih pacijenata može voditi do daljeg povećanja serumskog viskoziteta i moguće predispozicije ka tromboembolijskim događajima.

Kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih reakcija, Ig za I.V upotrebu proizvode bi trebalo primenjivati minimalnom brzinom i u najnižoj primenljivoj dozi.

Akutna renalna slabost

Zabeleženi su i slučajevi akutne renalne slabosti kod pacijenata koji su primali Ig za I.V upotrebu. One uključuju akutnu renalnu insuficijenciju, akutnu tubularnu nekrozu, proksimalnu tubularnu nefropatiju i osmotsku nekrozu. U većini slučajeva, identifikovani su faktori rizika, kao što su postojeća renalna insuficijencija, dijabetes mellitus, hipovolemija, prekomerna težina, prateća terapija nefrotoksičnim lekovima ili starost preko 65 godina, sepsa, hiperviskoznost ili paraproteinemija.

Parametre renalne funkcije treba proceniti pre davanja infuzije Ig za I.V upotrebu, posebno kod pacijenata koji imaju potencijalni povećani rizik za razvoj akutne bubrežne insuficijencije, i ponovo u odgovarajućim intervalima.

Kod pacijenata sa rizikom od akutne renalne insuficijencije, Ig za I.V upotrebu proizvode bi trebalo primenjivati minimalnom brzinom i u najmanjoj primenljivoj dozi.

Ovi slučajevi renalne disfunkcije i akutne renalne insuficijencije povezivani su sa primenom mnogih licenciranih Ig za I.V upotrebu proizvoda koji sadrže različite ekscipijense kao što su saharoza, glukoza i maltoza i uobičajeno je da nesrazmerno veliki deo ukupnog broja otpada na one koji sadrže saharozu kao stabilizator. Kod pacijenata sa rizikom, treba razmotriti upotrebu Ig za I.V upotrebu proizvoda koji ne sadrže ove ekscipijense. Kiovig ne sadrži saharozu, maltozu ili glukozu.

Akutno oštećenje pluća posle transfuzije krvi (TRALI)

Kod pacijenata koji primaju Ig za I.V upotrebu, postoje izveštaji o akutnom nekardijalnom edemu pluća (akutno oštećenje pluća posle transfuzije krvi, TRALI) kod pacijenta koji su primili Ig za I.V upotrebu (uključujući lek Kiovig).

TRALI karakteriše teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, groznica i hipotenzija. Simptomi TRALI se tipično razvijaju za vreme ili unutar 6 sati od transfuzije, često u toku 1 do 2 sata. Zbog toga se pacijenti koji primaju Ig za I.V upotrebu moraju pratiti i infuzija Ig za I.V upotrebu se mora odmah prekinuti u slučaju neželjenih reakcija na pluća. TRALI je potencijalno po život opasno stanje koje odmah zahteva zbrinjavanje na odeljenju intenzivne nege.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeležena je i pojava sindroma aseptičnog meningitisa (AMS) koja je povezana sa terapijom Ig za I.V upotrebu. Sindrom uglavnom počinje u toku nekoliko sati do 2 dana za vreme terapije Ig za I.V upotrebu. Studije cerebrospinalne tečnosti su često pozitivne sa pleocitozom do nekoliko hiljada ćelija po mm³, pre svega iz granulocitne serije kao i povišenim nivoima proteina do nekoliko stotina mg/dL.

AMS se češće javlja pri terapiji visokim dozama Ig za I.V upotrebu (2 g/kg).

Pacijente kod kojih se pojave takvi znaci i simptomi, treba detaljno neurološki ispitati, uključujući i CSF studije, da bi se otklonili drugi uzroci meningitisa.

Prekid terapije Ig za I.V upotrebu dovodi do povlačenja AMS u toku nekoliko dana bez posledica.

Iz podataka postmarketinške upotrebe leka Kiovig nije primećena jasna povezanost terapije visokim dozama Ig za I.V upotrebu i AMS.

Kod žena je primećena veća učestalost pojave AMS.

Hemolitična anemija

Ig za I.V upotrebu mogu sadržati antitela koja se mogu ponašati kao hemolizini, i indukovati in vivo oblaganje crvenih krvnih zrnaca sa imunoglobulinima, uzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombs-ov test) i retko hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti kao posledica terapije Ig za I.V upotrebu zbog povećane sekvencijacije crvenih krvnih zrnaca (RBC). Pacijente koji primaju Ig za I.V upotrebu moraju se pratiti zbog pojave kliničkih znakova i simptoma hemolize. (Videti odeljak 4.8).

Neutopenija/leukopenija

Nakon terapije Ig za I.V upotrebu zabeleženo je prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad ozbiljne. Ovo se obično dešava u toku nekoliko sati ili dana nakon primene Ig za I.V upotrebu i prolazi spontano u toku 7 do 14 dana.

Uticaj na serološke testove

Posle infuzije imunoglobulina, prolazno povećanje različitih pasivno prenesenih antitela u krvi pacijenata može rezultovati lažno pozitivnim rezultatima seroloških testova.

Pasivan prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D može interferirati sa nekim serološkim testovima za antitela crvenih krvnih zrnaca, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombs-ov test).

Primena leka Kiovig može uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova koji su zasnovani na detekciji beta-D-glukana u dijagnozi gljivičnih infekcija. To može trajati nedeljama nakon infuzije ovim lekom.

Prenosivi agensi

Lek Kiovig se proizvodi iz humane plazme. Standardne mere radi prevencije infekcija koje se mogu javiti kod preparata koji se proizvode iz ljudske krvi ili plazme, uključuju selekciju donora, skrining individualnih donacija i plazma pulova na specifične agense infekcija i uvođenje odgovarajućih proizvodnih etapa za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se lek pripremljen iz humane krvi ili plazme primeni, mogućnost prenosa infektivnih agenasa, ne može biti u potpunosti isključena. Ovo se takođe odnosi na nepoznate i neočekivane viruse, i druge patogene.

Preduzete mere su efikasne za viruse sa omotačem, kao što su HIV, HBV i HCV, i za viruse bez omotača HAV i Parvovirus B 19.

Postoji kliničko iskustvo vezano za smanjenje prenošenja hepatitis A i Parvovirusa B19 pri upotrebi imunoglobulina, a pretpostavlja se da prisutna antitela daju važan doprinos sigurnosti od prenosa virusa.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se lek Kiovig primenjuje, zabeleži ime pacijenta i serijski broj proizvoda, radi povezivanja pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih rizika za pedijatrijsku populaciju u odnosu na gore navedena neželjena dejstva. Pedijatrijski pacijenti mogu biti podložniji hipervolemiji (videti odeljak 4.9)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može smanjiti efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina kao što su vakcine protiv: malih boginja, rubeola, zauškaka i varicela u periodu od 6 nedelja do 3 meseca. Posle primene ovog leka, treba da prođe period od 3 meseca pre vakcinacije sa živim atenuisanim virusnim vakcinama. U slučaju malih boginja, ovo smanjenje efikasnosti vakcina može potrajati do godinu dana.

Zbog toga, pacijenti koji primaju vakcinu protiv malih boginja treba da kontrolišu nivo (status) antitela.

Razblaživanje leka Kiovig sa 5% rastvorom glukoze može rezultovati povećanjem vrednosti glukoze u krvi.

Diuretici Henleove petlje

Izbegavati istovremenu upotrebu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije se odnose i na odrasle i na decu.

4.6. Plodnost trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost leka za upotrebu u trudnoći nije potvrđena u kontrolisanim kliničkim studijama i zato ga treba davati samo uz oprez, kod trudnica i dojilja. Pokazalo se da Ig za I.V upotrebu proizvodi prolaze kroz placentu i to pojačano za vreme trećeg trimestra.

Klinička iskustva sa imunoglobulinom pokazuju da se ne očekuje štetno dejstvo na trudnoću, fetus i novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se mogu izlučivati u mleko i doprineti zaštiti novorođenčeta od patogena koji imaju mogućnost prolaska kroz mukozu. Ne očekuju se negativni efekti na odojče/novorođenče.

Plodnost

Klinička iskustva sa imunoglobulinom pokazuju da se ne očekuje štetno dejstvo na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena nekim neželjenim reakcijama povezanim sa upotrebom leka Kiovig.

Pacijenti koji iskuse neželjene reakcije tokom terapije sa lekom Kiovig treba da sačekaju da se one povuku pre početka upravljanja motornim vozilom ili mašinama

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Povremeno se mogu javiti neželjene reakcije kao što su groznica, glavobolja, vrtoglavica, povišena temperatura, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, nizak krvni pritisak i umereni bol u donjem delu leđa.

Retko, humani normalni imunoglobulin može izazvati nagli pad krvnog pritiska i u pojedinim slučajevima, anafilaktički šok, iako pacijenti nije pokazao hipersenzitivnost pri prethodnoj primeni.

Slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa, i retki slučajevi prolaznih kutanih reakcija, primećeni su posle upotrebe humanog normalnog imunoglobulina. Reverzibilne hemolitičke reakcije primećene su kod pacijenata, posebno onih sa krvnim grupama A, B, AB. Retko se, posle terapije visokim doza Ig za I.V upotrebu može razviti hemolitička anemija koja zahteva transfuziju. (Videti odeljak 4.4)

Primećeno je povećanje nivoa kreatinina u serumu i/ili akutni poremećaj u funkciji bubrega.

Veoma retko: Tromboembolijske reakcije kao što su: infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija i tromboza dubokih vena.

Slučajevi akutnog oštećenja pluća posle transfuzije krvi (TRALI)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabele prikazane ispod je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučeni termini). Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije iz kliničkih studija, a Tabela 2 prikazuje neželjene reakcije iz postmarketinškog praćenja.

Za prikaz učestalosti neželjenih reakcija korišćen je sledeći kriterijum: veoma česti ($\geq 1/10$), česti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retki ($\geq 1/10\ 000$), veoma retki ($< 1/10\ 000$), nepoznati (ne mogu biti procenjeni iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena reakcija su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1		
Frekvencija neželjenih reakcija- kliničke studije sa lekom Kiovig		
MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija	Frekvencija
Infekcije i infestacije	Bronhitis, nazofaringitis	Često
	Hronični sinusitis, gljivične infekcije, infekcije, bubrežne infekcije, sinusitis, infekcije gornjih disajnih puteva, infekcije urinarnog trakta, bakterijske infekcije urinarnog trakta, aseptični meningitis	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija, limfadenopatija	Često
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost, anafilaktičke reakcije	Povremeno

Endokrini poremećaji	Bolesti štitne žlezde	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit	Često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica, uznemirenost	Često
	Razdražljivost	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
	Vrtoglavica, migrena, parastezija, hipoestezija	Često
	Amnezija, disartija, disgezija, poremećaj ravnoteže, tremor	Povremeno
Poremećaji oka	Konjuktivitis	Često
	bol oka, oticanje oka	Povremeno
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo, tečnost u srednjem uhu	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Često
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Veoma često
	Crvenilo,	Često
	Periferna hladnoća, flebitis,	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj, rinoreja, astma, nazalna kongestija, orofaringealni bol, dispneja	Često
	Orofaringealni otok	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Veoma često
	Diareja, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija	Često
	Abdominalna distenzija	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Raš	Veoma često
	Kontuzija, pruritus, urtikarija, dermatitis, eritem,	Često
	Angioedem, akutna urtikarija, hladan znoj, fotosenzitivne reakcije, znojenje noću, hiperhidroza	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i, vezivnog tkiva	Bol u leđima, artralgiya, bol u ekstremitetima, mijalgija, spazam mišića, slabost mišića	Često
	Grčenje mišića	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Proteinurija	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Lokalne reakcije (bol/otok/reakcija/pruritus na mestu infuzije), pireksija, zamor	Veoma često
	Drhtavica, edem, bolest slična gripu, nelagodnost u grudima, bol u grudima, astenija, slabost, ukočenost	Često
	Stežanje u grudima, osećaj toplote,	Povremeno

Ispitivanja	Povećanje vrednost holesterola, povećanje vrednostikreatinina u krvi, povećanje uree u krvi, smanjen broj leukocita, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, smanjenje hematokrita, smanjen broj eritrocita, povećana brzina disanja	Povremeno
-------------	---	-----------

Tabela 2 Neželjene reakcije u toku postmarketinškog praćenja		
MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija	Frekvencija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hemoliza	Nije poznato
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktički šok,	Nije poznato
Poremećaji nervnog sistema	Prolazni ishemični napad (TIA), cerebralna vaskularna nezgoda	Nije poznato
Kardiološki poremećaji	Infarkt miokarda	Nije poznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, tromboza dubokih vena	Nije poznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Embolija pluća, plućni edem	Nije poznato
Ispitivanja	Pozitivan Coombsov test, smanjena saturacija kiseonikom	Nije poznato
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Akutno oštećenje pluća nakon transfuzije krvi	Nije poznato

Opis odabranih neželjenih dejstava

Grčenje mišića i slabost su primećeni samo kod pacijenata sa MMN.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, tip i ozbilnost neželjenih reakcija kod dece su iste kao i kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tečnošću i hiperviskoznosti, posebno kod pacijenata sa rizikom, uključujući starije pacijente ili pacijente sa smanjenom srčanom ili renalnom funkcijom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Mlađa deca koja imaju manje od 5 godina mogu biti posebno osetljiva na hipervolemiju. Zbog toga, doziranje treba pažljivo preračunati za ovu populaciju. Dodatno, deca sa Kawasaki-jevom bolešću imaju posebno visok rizik zbog postojećih poremećaja srca pa dozu i brzinu primene treba pažljivo kontrolisati.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imuno serumi i imunoglobulini: humani normalni imunoglobulini za intravaskularnu primenu

ATC šifra: J06BA02

Humani normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin IgG sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agenasa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela prisutna u normalnoj populaciji. To se obično priprema iz pulova plazme od najmanje 1000 donora. Sadrži subklase imunoglobulina u skoro istom proporcionalnom odnosu kao u prirodnoj humanoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog leka mogu podići abnormalno niske nivoe imunoglobulina G do normalnog (terapijskog) nivoa.

Mehanizmi dejstva u indikacijama van supstitucione terapije, nisu u potpunosti razjašnjeni, ali uključuju imunomodulatorne efekte.

Pedijatrijska populacija

Nema teorijske ili primećene razlike u delovanju imunoglobulina kod dece u poređenju sa odraslima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Humani normalni imunoglobulin je odmah i potpuno raspoloživ u cirkulaciji pacijenta, posle intravenske primene. Relativno brzo se raspoređuje između plazme i ekstravaskularnog prostora; posle oko 3-5 dana, ravnoteža se postiže između intra i ekstravaskularnih prostora.

Farmakokinetički parametri za lekom Kiovig su ispitani u 2 kliničke studije kod pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom u Evropi i Americi. U ovim studijama ukupno 83 pacijenta, starosti od najmanje dve godine, je tretirano dozama od 300-600 mg/kg telesne mase, svaka 21-28 dana u toku 6-12 meseci. Medijana poluvremena eliminacije IgG posle primene leka Kiovig je bila 32,5 dana. Ovo poluvreme eliminacije može da varira od pacijenta do pacijenta, posebno kod primarne imunodeficijencije. Farmakokinetički parametri za ovaj proizvod su prikazani u donjoj tabeli. Svi parametri su analizirani posebno za svaku od tri starosne grupe, deca (ispod 12 godina, n=5), adolescenti (13-17 godina, n=10) i odrasli (iznad 18 godina, n=64). Vrednosti koje su dobijene u ovim studijama su uporedive sa parametrima koji su zabeleženi za druge humane imunoglobuline.

Sažetak farmakokinetičkih parametara za lek Kiovig						
Parametar	Deca (do 12 godina)		Adolescenti (13-17 godina)		Odrasli (iznad 18 godina)	
	Medijana	95%CI*	Medijana	95%CI	Medijana	95%CI
Terminalno t _{1/2} (dani)	41,3	20,2-86,8	45,1	27,3-89,3	31,9	29,6-36,1
C _{min} (mg/dL)(mg/kg) (osnovni nivo)	2,28	1,72-2,74	2,25	1,98-2,64	2,24	1,92-2,43
C _{max} (mg/dL)(mg/kg) (gornji nivo)	4,44	3,3-4,9	4,43	3,78-5,16	4,5	3,99-4,78
In vivo oporavak (%)	121	87-137	99	75-121	104	96-114
Postupni oporavak (mg/dL)(mg/kg)	2,26	1,7-2,6	2,09	1,78-2,65	2,17	1,99-2,44
PIK _{0-21d} (g.h/dL) (površina ispod krive)	1,49	1,34-1,81	1,67	1,45-2,19	1,62	1,5-1,78

*CI-interval poverenja

IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su normalni sastojci ljudskog organizma.

Bezbednost primene leka Kiovig je prikazana u nekoliko pretkliničkih studija. Pretklinički dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije i toksičnosti, pokazuju da primena nema posebnog rizika za ljude.

Studije toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti kod životinja, nisu sprovedene zbog indukcije i interference nastalih antitela na heterologne proteine.

Pošto klinička iskustva ne daju dokaze o karcinogenom dejstvu imunoglobulina, nisu ni sprovedene eksperimentalne studije na heterogene vrste.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glicin

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, niti sa bilo kojim drugim Ig za I.V upotrebu.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Posle otvaranja, sadržaj se mora odmah upotrebiti.

Ako je potrebno razblažiti lek Kiovig na nižu koncentraciju, preporučuje se primena odmah posle razblaživanja. Stabilnost lek Kiovig nakon razblaženja sa 5% rastvorom glukoze do konačne koncentracije od 50 mg/mL (5%) dokazan je za 21 dan, na temperaturi od 2-8°C kao i na temperaturi od 28-30°C; ipak, ove studije nisu uključile mogućnost mikrobiološke kontaminacije kao ni bezbednost leka.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati lek u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rastvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa zatvaračem (brombutil). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Ne moraju sva pakovanja biti na tržištu

6.6. Posebne mere pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Proizvod bi trebalo zagrejati na sobnu temperaturu ili temperaturu tela pre upotrebe.

Ako je potrebno razblaženje, preporučuje se 5% rastvor glukoze. Za postizanje koncentracije rastvora imunoglobulina od 50 mL/mg (5%), lek Kiovig 100 mg/mL (10%) treba da se razblaži sa jednakom količinom rastvora glukoze. Mogućnost kontaminacije za vreme razblaženja mora biti svedena na minimum.

Lek Kiovig pre primene treba vizuelno pogledati na eventualno prisustvo čestica ili promenu boje. Rastvor treba da je bistar ili slabo opalescentan i bez boje ili svetlo žut. Ne upotrebljavati rastvore koji imaju talog ili su mutni.

Lek Kiovig treba upotrebljavati samo intravenski. Drugi načini upotrebe nisu primenljivi.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd,

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Kiovig, 25 mL 515-01- 04234-18-001

Kiovig, 50 mL 515-01- 04235-18-001

Kiovig, 100 mL 515-01- 04236-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2019