

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IG VENA 1 g/20 ml soluție perfuzabilă  
IG VENA 2,5 g/50 ml soluție perfuzabilă  
IG VENA 5 g/100 ml soluție perfuzabilă  
IG VENA 10 g/200 ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (IgIV).

Un ml conține:

proteină plasmatică umană .....50 mg  
(puritate IgG minim 95%)

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

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

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

Conținutul maxim de IgA este de 50 micrograme/ml.

Fabricat din plasma donatorilor umani.

Excipienți: produsul conține 100 mg de maltoză per ml.

Acest medicament conține 3 mmol/l (sau 69 mg) de sodiu. A se lua în considerare de către pacienții cu o dietă controlată de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau slab gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

- Sindroame de imunodeficiență primară cu producere scăzută de anticorpi (vezi pct. 4.4).
- Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu leucemie limfocitară cronică, la care profilaxia cu antibiotice a eșuat.
- Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu mielom multiplu în faza de platou, care nu au răspuns la imunizarea pneumococică.
- Hipogamaglobulinemie la pacienți după transplant alogen de celule stem hematopoietice (TACSH).
- Boală SIDA congenitală cu infecții bacteriene recurente.

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

- Trombocitopenia imună primară (TIP), la pacienți cu risc crescut de sângerare sau anterior intervențiilor chirurgicale, în vederea corectării numărului de trombocite.
- Sindrom Guillain Barré.
- Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC).
- Boala Kawasaki.

### 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 administrare sunt dependente de indicația terapeutică.

În terapia de substituție dozele pot fi individualizate în funcție de proprietățile farmacocinetice și de răspunsul clinic. Următoarele scheme de administrare pot fi considerate ca recomandări.

Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară:

Schema de administrare se stabilește astfel încât să se atingă o valoare a IgG (determinată înainte de doza următoare) de la cel puțin 4-5 la 6 g/l. Durata administrării trebuie să fie de cel puțin 3-6 luni de la inițierea terapiei, până când se atinge echilibrul dorit.

Doza inițială recomandată este de 0,4-0,8 g/kg administrată o dată, urmată de o doză de cel puțin 0,2 g/kg la intervale de trei până la 4 săptămâni.

Doza necesară pentru a se atinge valoarea de 5-6 g/l este de 0,2-0,8 g/kg și lună. Intervalul dintre administrări după ce s-a atins starea de echilibru, variază între 3 și 4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime trebuie măsurate și evaluate în conjuncție cu incidența infecției. Pentru a reduce incidența infecțiilor poate fi necesară creșterea dozei și urmărirea de valori țintă mai mari.

Hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu leucemie limfocitară cronică, la care tratamentul profilactic cu antibiotice a eșuat; hipogamaglobulinemie și infecții bacteriene recurente la pacienți cu mielom multiplu în faza de platou care nu au răspuns la imunizarea pneumococică; SIDA congenitală cu infecții bacteriene recurente.

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

Hipogamaglobulinemie la pacienții cărora li s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice  
Doza recomandată este de 0,2 până la 0,4 g/kg la interval de trei până la patru săptămâni. Concentrațiile plasmatică minime trebuie menținute peste 5 g/l.

#### Trombocitopenie imună primară

Există două scheme alternative de tratament:

- 0,8-1,0 g/kg administrată în prima zi; această doză mai poate fi repetată o dată în decurs de 3 zile
- 0,4 g/kg administrată zilnic, timp de două până la cinci zile. Tratamentul poate fi repetat dacă apare recidivă.

#### Sindrom Guillain Barré

- 0,4 g/kg și zi, în decurs de 5 zile.

#### Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)

Doza inițială: 2 g/kg în 4 zile consecutive; se recomandă administrarea dozei inițiale la fiecare 3-4 săptămâni până când beneficiu maxim este atins.

Doza de întreținere: se va stabili de către medicul curant; se recomandă ca odată ce beneficiu maxim este atins, doza să fie redusă și frecvența de administrare ajustată până când este identificată doza minimă eficientă de întreținere.

S-a demonstrat că doza inițială este bine tolerată în până la 7 cicluri consecutive de tratament desfășurate pe o perioadă de 6 luni.

#### Boala Kawasaki

Doza recomandată este de 1,6-2,0 g/kg, fracționată în mai multe prize, administrate într-un interval de două până la cinci zile sau 2,0 g/kg ca doză unică. Pacienții trebuie să beneficieze de tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

<b>Indicație</b>	<b>Doză</b>	<b>Frecvența injectărilor</b>
Terapie de substituție în imunodeficiențe primare	- doza inițială: 0,4 – 0,8 g/kg - doza de întreținere: 0,2 – 0,8 g/kg	la fiecare 3 până la 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 fiecare 3 până la 4 săptămâni pentru a obține o valoare minimă a IgG de cel puțin 5–6 g/l
Boală SIDA congenitală	0,2 – 0,4 g/kg	la fiecare 3 până la 4 săptămâni
Hipogamaglobulinemie (< 4 g/l) la pacienții cărora li s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice	0,2 – 0,4 g/kg	la fiecare 3 - 4 săptămâni pentru a obține o concentrație plasmatică minimă a IgG peste 5 g/l

Imunomodulare:		
Trombocitopenie imună primară	0,8–1 g/kg sau 0,4 g/kg/ zi	în prima zi, cu posibilitate de repetare o dată în decurs de trei zile  timp de 2 -5 zile
Sindrom Guillain-Barré	0,4 g/kg/ zi	timp de 5 zile
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)*	- doza inițială 2 g/kg  - doza de menținere	în 4 zile consecutive la fiecare 3-4 săptămâni  trebuie ajustată în funcție de nevoile pacientului, a se vedea mai sus
Boala Kawasaki	1,6–2 g/kg  sau 2 g/kg	în doze fracționate timp de 2-5 zile, în asociere cu acid acetilsalicilic  într-o singură doză, în asociere cu acidul acetilsalicilic

\* Doza se bazează pe doza utilizată în studiul clinic efectuat cu Ig VENA (vezi pct. 5.1).

### **Grupe speciale de pacienți**

Experiența este limitată la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

### **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 evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

### **PDIC**

Datorită rarității bolii și, prin urmare, a numărului total redus de pacienți, la copiii cu PDIC, există doar o experiență limitată privind utilizarea imunoglobulinelor pe cale intravenoasă; prin urmare, sunt disponibile doar date din literatura de specialitate. Cu toate acestea, datele publicate sunt consecvente în a arăta că tratamentul cu IgIV este la fel de eficient la adulți și copii, așa cum este cazul pentru indicațiile stabilite pentru IgIV.

### **Mod de administrare**

Pentru utilizare intravenoasă.

Imunoglobulina umană normală trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de administrare de 0,46 – 0,92 ml/kg și oră (10-20 picături pe minut), timp de 20-30 minute. Dacă este bine tolerată (vezi pct. 4.4), viteza de administrare poate fi crescută treptat până la maxim 1,85 ml/kg și oră (40 picături/minut) pentru restul soluției. Vezi și pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate la imunoglobuline umane, în special, la pacienți cu anticorpi împotriva IgA.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament conține ca excipient 100 mg maltoză per ml. Interferența maltozei în dozarea glicemiei poate duce la indicarea unei concentrații plasmatiche fals crescute a glucozei și, în consecință, poate determina administrarea inadecvată de insulină, rezultând hipoglicemie care poate să pună viața în pericol sau letală. De asemenea, cazurile reale de hipoglicemie ar putea rămâne netratate atunci când hipoglicemia este mascată de către indicarea unei valori fals crescute a glicemiei. *Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.5.* Pentru insuficiența renală acută a se vedea mai jos.

Anumite reacții adverse severe pot fi asociate cu viteza de perfuzare.

Viteza de administrare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe.

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și observați cu atenție pentru apariția oricăror simptome în perioada de perfuzare.

Anumite reacții adverse pot interveni mai frecvent:

- în cazul unui debit crescut de perfuzare,
- la pacienți cărora li se administrează imunoglobulină umană normală pentru prima dată sau în cazuri rare, când medicamentul conținând imunoglobulină umană normală este înlocuit sau când s-a scurs mult timp de la injecția anterioară.

Posibile complicații pot fi deseori evitate asigurându-vă că pacienții:

- nu sunt sensibili la imunoglobulina umană normală, medicamentul perfuzându-se inițial lent (cu un debit de 0,46 - 0,92 ml/kg și oră);
- sunt monitorizați cu atenție pentru observarea apariției oricăror simptome pe durata perfuzării. În special, pacienții netratați anterior cu imunoglobulina umană normală, pacienții trecuți de la un medicament IgIV alternativ sau când a trecut mult timp de la perfuzia anterioară trebuie monitorizați în timpul primei perfuzii și în prima oră după prima perfuzie pentru a detecta posibile semne adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie observați cel puțin 20 de minute după administrare.

În cazul apariției reacțiilor adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia.

Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse.

În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

La toți pacienții administrarea IgIV necesită:

- hidratarea adecvată înainte de inițierea perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea valorilor creatininemiei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă

#### Hipersensibilitate

Reacțiile adevărate de hipersensibilitate sunt rare. Acestea pot interveni la pacienții cu anticorpi anti-IgA.

Administrarea IgIV nu este indicată la pacienții cu deficit selectiv de IgA, în cazul în care este interesat doar deficitul de IgA.

Rar, imunoglobulina umană normală poate provoca o scădere a tensiunii arteriale asociată cu reacție anafilactică, chiar și la pacienții care toleraseră tratamentul anterior cu imunoglobulina umană normală.

#### Tromboembolism

Există dovezi clinice ale asocierii administrării de IgIV cu evenimente tromboembolice cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (incluzând accidentul ischemic tranzitoriu), embolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă care se presupune că sunt legate de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin influxul mare de imunoglobulină la pacienții expuși riscului. Trebuie acordată atenție prescrierii și perfuzării de IgIV la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (cum ar fi vârsta avansată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu tulburări trombofilice dobândite sau moștenite, pacienți

cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă și pacienți cu boli care măresc vâscozitatea sângelui).

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

#### Insuficiența renală acută

Cazuri de insuficiență renală acută au fost raportate la pacienți care urmează tratament cu IgIV. În cele mai multe cazuri, au fost identificați factori de risc cum ar fi insuficiența renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, obezitate, administrare concomitentă de medicamente nefrotice sau vârsta peste 65 de ani.

În cazul insuficienței renale, trebuie luată în considerare întreruperea IgIV.

Deși aceste rapoarte de disfuncție renală și insuficiență renală acută au fost asociate cu utilizarea multora dintre medicamentele IgIV autorizate conținând diverși excipienți cum sunt zahărul, glucoza și maltoza, acestea conținând zahăr ca și conservant s-a înregistrat o rată disproporționată de reacții adverse dintre toate medicamentele administrate.

La pacienții cu risc poate fi luată în considerare administrarea i.v. de imunoglobuline care nu conțin acești excipienți. Ig VENA conține maltoză. (A se vedea mai sus excipienții).

La pacienții care prezintă risc de insuficiență renală acută, medicamentele IgIV trebuie administrate în doze și la debite minime.

#### Sindromul meningitei aseptice (SMA)

S-a raportat apariția sindromului meningitei aseptice în asociere cu tratamentul cu Ig IV.

Întreruperea tratamentului cu Ig IV a determinat ameliorarea SMA în decurs de câteva zile, fără sechele.

Sindromul apare, de obicei, în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu Ig IV.

Examinările lichidului cefalorahidian sunt frecvent pozitive la pleocitoză, până la câteva mii de celule per mm<sup>3</sup>, predominant din serii granulocitare, și prezintă concentrații crescute ale proteinelor, până la câteva sute de mg/dl.

SMA poate să apară mai frecvent în asociere cu tratamentul cu Ig IV în doze mari (2 g/kg).

#### Anemie hemolitică

Medicamentele care conțin IgIV pot avea în compoziție anticorpi ai grupelor de sânge, care pot acționa ca hemolizine și pot induce aderarea *in vivo* a imunoglobulinei de eritrocite, determinând o reacție antiglobulină directă pozitivă (testul Coombs) și, rar, hemoliză. Anemia hemolitică poate să apară după administrarea intravenoasă a IgIV, ca urmare a intensificării fenomenului de sechestrare a eritrocitelor. Pacienții cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizați pentru decelarea semnelor clinice și simptomelor de hemoliză (vezi pct.4.8).

#### Interferență cu testele serologice

După injectarea imunoglobulinei, creșterea tranzitorie a titrului de anticorpi transferați pasiv în sângele pacienților poate determina rezultate fals pozitive ale testelor serologice.

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

#### Agenti infecțioși transmisibili

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, testarea individuală a donațiilor și a rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici ai infecției și includerea unor etape eficiente în procesul tehnologic pentru inactivarea/eliminarea virusurilor.

În ciuda acestui fapt, când sunt administrate medicamente preparate din sânge și plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi exclusă complet. Aceasta se aplică și virusurilor necunoscute sau recent apărute precum și altor agenți patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt HIV, VHB, VHC și pentru virusurile neîncapsulate VHA.

Măsurile adoptate pot avea valoare limitată față de virusurile neîncapsulate cum ar fi parvovirusul B19.

Experiența clinică reconfirmă lipsa transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin intermediul imunoglobulinelor și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța împotriva virusurilor o are conținutul de anticorpi.

Este recomandat insistent ca la fiecare administrare a IG VENA unui pacient, să fie înregistrat numele și numărul de serie al medicamentului pentru a menține o legătură între pacient și seria medicamentului.

#### Copii și adolescenți

Nu sunt necesare măsuri specifice sau monitorizare pentru copii și adolescenți.

### **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 sunt vaccinurile rujeolic, parotiditic, rujeolic și varicelic pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și cel mult 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 un an. De aceea, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

#### **Testarea glicemiei**

Unele tipuri de sisteme de testare a glicemiei (de exemplu, sistemele care utilizează metode care se bazează pe glucozo-dehidrogenază piroloquinolin-quinonă (GDH-PQQ) sau pe glucoză- d-oxidoreductază) pot interpreta în mod fals maltoza (100 mg/ml) conținută în IG VENA drept glucoză. Acest lucru poate duce la indicarea unei concentrații plasmatiche fals crescute a glucozei în perioada perfuzării și timp de încă 15 ore de la terminarea acesteia și, în consecință, poate determina administrarea inadecvată de insulină, care poate duce la hipoglicemie care poate pune viața în pericol sau chiar letală. De asemenea, în cazul în care hipoglicemia veridică este mascată printr-o valoare fals crescută a glicemiei, cazurile reale de hipoglicemie ar putea rămâne netratate. În consecință, atunci când se utilizează IG VENA sau alte medicamente administrate parenteral care conțin maltoză, măsurarea glicemiei trebuie realizată cu ajutorul unei metode bazată pe determinarea specifică a glucozei.

Informațiile sistemului de testare a glicemiei, incluzând testele tip strip, trebuie analizate cu atenție, pentru a stabili dacă sistemul este adecvat pentru utilizare în cazul în care se administrează parenteral medicamente care conțin maltoză. Pentru orice nelămuriri, vă rugăm să luați legătura cu producătorul sistemului de testare pentru glicemie, pentru a stabili dacă este adecvat pentru utilizare în cazul în care se administrează parenteral medicamente care conțin maltoză.

#### Copii și adolescenți

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune la copii și adolescenți, nu sunt de așteptat diferențe între adulți 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. A fost demonstrat că medicamentele care conțin IgIV traversează placenta, în concentrații crescătoare după trimestrul al treilea. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

### Alăptarea

Imunoglobulinele sunt excretate în lapte și pot contribui la protecția neonatală față de germenii patogeni care au ca poartă de intrare mucoasa.

### Fertilitatea

Experiența clinică cu imunoglobuline indică faptul că nu sunt anticipate efecte nocive asupra fertilității.

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

Unele reacții adverse asociate cu IG VENA pot afecta capacitatea 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 de siguranță

Ocazional, pot apărea reacții adverse precum frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgii, hipotensiune arterială și durere lombară moderată.

Rareori imunoglobulinele umane normale pot provoca o reducere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a manifestat nicio hipersensibilitate la administrarea precedentă.

După administrarea de imunoglobulină umană normală, s-au observat cazuri de meningită aseptică reversibilă și cazuri rare de reacții cutanate tranzitorii. Au fost observate la pacienți reacții de hemoliză reversibilă, în special la cei cu grupele 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 sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă.

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Nu există date solide privind frecvența reacțiilor adverse rezultate din studii clinice.

**Următoarele informații se bazează pe experiența după punerea pe piață:**

<b>MedDRA clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Reacții adverse (Termen preferat MedDRA)</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolie pulmonară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Accident vascular cerebral	Cu frecvență necunoscută
	Cefalee	Foarte rare
	Amețeli	Foarte rare
Tulburări cardiace	Infarct miocardic	Cu frecvență necunoscută



MedDRA clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse (Termen preferat MedDRA)	Frecvența
Tulburări vasculare	Tromboză venoasă profundă	Cu frecvență necunoscută
	Embolism	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Foarte rare
Infecții și infestări	Meningită aseptică	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	Hemoliză	Foarte rare
	Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralгии	Foarte rare
	Lombalgii	Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Foarte rare
	Frisoane	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Foarte rare
	Greață	Foarte rare
Investigații diagnostice	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea nivelului creatininei serice	Cu frecvență necunoscută

**Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) în studiul clinic PDIC cu *Ig VENA* (756 doze *IG VENA* administrate în timpul studiului)**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Termeni preferați MedDRA (Nr. de RAM)	Frecvența
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee (1)	Frecvente (1 la 756 administrări)

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

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie aceleași ca la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

**4.9 Supradozaj**

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții care prezintă risc, incluzând pacienții vârstnici sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

Nu este de așteptat nicio diferență la copii și adolescenți (0-18 ani).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunoglobulină umană normală pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02

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

Imunoglobulina umană normală prezintă toate activitățile IgG care sunt prezente la populația normală. Aceasta este de obicei preparată dintr-o rezervă plasmatică constituită prin amestecul plasmei de la cel puțin 1000 donatori.

Are o disitribuție a subclaselor de imunoglobulină G apropiată de plasma umană.

Doze corespunzătoare din acest produs pot să restabilească la valori normale valorile de IgG scăzute patologic.

Mecanismul de acțiune pentru alte indicații decât terapia de substituție nu este complet elucidat, dar include efecte imunomodulatoare.

#### Copii și adolescenți

Datele publicate cu privire la studiile de eficacitate și siguranță nu au evidențiat diferențe majore între adulții și copiii care suferă de aceeași afecțiune.

#### **Studii clinice efectuate cu *Ig VENA* la pacienți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):**

A fost realizat un studiu dublu-orb, controlat, de fază III privind tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului pe termen lung în PDIC (KB034) cu doze mari de imunoglobuline administrate intravenos comparativ cu doze mari de metilprednisolon administrate intravenos (MPIV), pe un total de 46 de pacienți adulți cu PDIC, randomizați pentru a primi Ig VENA (doza: 2g/kg/lună în 4 zile consecutive timp de 6 luni) sau MPIV (doza: 2g/lună în 4 zile consecutive timp de 6 luni).

Zece din cei 21 de pacienți tratați cu MPIV (47,6%) au finalizat cele 6 luni de studiu, comparativ cu 21/24 tratați cu Ig Vena (87,5%) ( $p = 0,0085$ ).

Probabilitatea cumulată de întreruperea a tratamentului a fost semnificativ mai mare cu MPIV decât cu Ig VENA la 15 zile, 2 luni și 6 luni. Dintre cei 11 pacienți care au întrerupt tratamentul cu MPIV, opt au făcut acest lucru din cauza agravării progresive după începerea tratamentului (5 pacienți) sau absenței ameliorării după două cure de tratament (3 pacienți), în timp ce unul a avut evenimente adverse (gastrită) (9,1%) și doi s-au retras în mod voluntar (18,2%). Trei pacienți au întrerupt tratamentul cu Ig VENA din cauza agravării progresive după începerea tratamentului (3 pacienți) sau absenței ameliorării după două cure de tratament (1 pacient). Toți pacienții cu agravare sau fără ameliorare după MPIV sau IgIV au fost trecuți la o terapie alternativă în timp ce trei pacienți care au întrerupt MPIV pentru evenimente adverse sau care s-au retras în mod voluntar după MPIV, au refuzat tratament în continuare.

Rezultate privind obiectivele secundare ale studiului sunt rezumate în tabelul prezentat mai jos (diferențele semnificative statistic cu litere îngroșate):

Obiective secundare	Populația în intenție de tratament (ITT)			Populația Per Protocol (PP)		
	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-value	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	p-value
Rata de recidivă *	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	<b>0,0317</b>
Scor total MRC [delta (valoare p)]	+4,7 ( <b>0,0078</b> )	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 ( <b>0,0469</b> )	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (valoare p)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Scor vibrație - maleola medială dreaptă (valoare p)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Forță pumn drept [delta (valoare p)]	+19,4 ( <b>0,0005</b> )	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 ( <b>0,0044</b> )	+14,7 ( <b>0,0156</b> )	0,5012
Forță pumn stâng [delta (valoare p)]	+16,9 ( <b>0,0011</b> )	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 ( <b>0,0014</b> )	+10,5 ( <b>0,0156</b> )	0,3330
Timp la 10 metri [delta (valoare p)]	-3,2 ( <b>0,0025</b> )	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 ( <b>0,0043</b> )	-2,0 (0,4453)	0,2899
Scala ONLS (valoare p)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Scala Rankin (valoare p)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Scala Rotterdam [delta (valoare p)]	+1,4 ( <b>0,0071</b> )	+1,3 ( <b>0,0342</b> )	0,6465	+1,1 ( <b>0,0342</b> )	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL (Calitatea vieții)	+14,2 ( <b>0,0011</b> )	+16,7 ( <b>0,0008</b> )	0,3634	+11,1 ( <b>0,0091</b> )	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT: pe parcursul studiului (12 luni); PP: faza de urmărire (6 luni)

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imunoglobulina umană normală este complet biodisponibilă în circulația sanguină imediat după administrare i.v. Se distribuie relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular, după aproximativ 3-5 zile se atinge un echilibru între compartimentele intra- și extravascular.

Imunoglobulinele umane normale au un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 21 zile. Acest timp de înjumătățire plasmatică variază de la pacient la pacient, în special în imunodeficiența primară.

IgG și complexe IgG sunt distruse în celulele sistemului reticuloendotelial.

### Copii și adolescenți

Datele publicate cu privire la studiile de farmacocinetică nu au evidențiat diferențe majore între adulții și copiii care suferă de aceeași afecțiune.

Nu există date privind proprietățile farmacocinetice la copii și adolescenți cu PDIC.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt constituenți normali ai organismului uman.

Mai mult decât atât, cum administrarea de imunoglobuline în studiile pe animale poate duce la formarea de anticorpi, informațiile preclinice de siguranță sunt limitate. Cu toate acestea, pe baza studiilor de toxicitate acută și subacută, studiile limitate efectuate la animale nu au evidențiat riscuri speciale pentru om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Maltoză

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

La temperaturi între 2°C - 8°C. A se ține flaconul în cutia de carton.

Înainte de utilizare și pe parcursul perioadei de valabilitate, flacoanele de 50 ml, 100 ml și 200 ml pot fi păstrate la temperatura camerei, fără să depășească 25°C, pentru o perioadă de maximum 6 luni consecutive. După această perioadă, produsul trebuie eliminat. În orice caz, după păstrarea la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider.

Notați pe ambalajul exterior data de început a perioadei de păstrare la temperatura camerei.

A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### IG VENA 1 g/20 ml, soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu dop de cauciuc halobutilic a 20 ml soluție perfuzabilă.

#### IG VENA 2,5 g/50 ml, soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu dop de cauciuc halobutilic a 50 ml soluție perfuzabilă și etichetă cu agățător integrat .

#### IG VENA 5 g/100 ml, soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu dop de cauciuc halobutilic a 100 ml soluție perfuzabilă și etichetă cu agățător integrat .

#### IG VENA 10 g/200 ml, soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu dop de cauciuc halobutilic a 200 ml soluție perfuzabilă și etichetă cu agățător integrat .

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Medicamentul trebuie să fie adus la temperatura camerei sau a corpului înainte de utilizare.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau gălbuie.

Soluțiile tulburi sau cu sedimente nu trebuie utilizate.

Înainte de administrare, produsul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare.

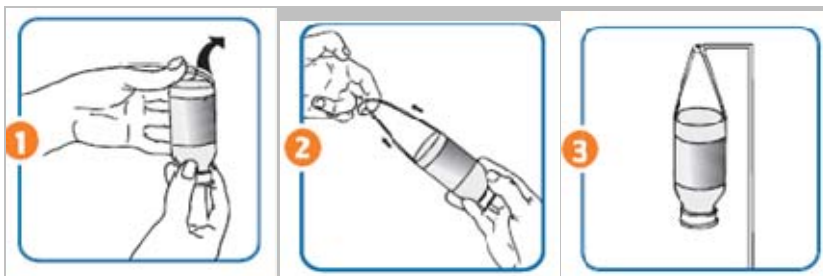
#### **Instrucțiuni de utilizare a agățătorului integrat**

1. Rotiți porțiune inferioară a etichetei pentru a forma ansamblul de susținere (fig. A)
2. Dacă este cazul, extindeți ansamblul de susținere (max 300%) (fig. B)
3. Utilizați eticheta să agățați flaconul (fig. C)

(fig. A)

(fig. B)

(fig. C)



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

#### 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Kedrion S.p.A.  
Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca)  
Italia

#### 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5141/2012/01  
5142/2012/01  
5143/2012/01  
5144/2012/01

#### 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Noiembrie -2012

#### 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2017