

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych

Hizentra 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułko–strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg).

Jeden ml zawiera:

immunoglobulina ludzka normalna..... 200 mg
(czystość: co najmniej 98% immunoglobuliny typu G (IgG))

Fiolki

Każda fiołka z 5 ml roztworu zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka z 10 ml roztworu zawiera: 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka z 20 ml roztworu zawiera: 4 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda fiołka z 50 ml roztworu zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Ampułko–strzykawki

Każda ampułko–strzykawka z 5 ml roztworu zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda ampułko–strzykawka z 10 ml roztworu zawiera: 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Przybliżony rozkład podklas IgG:

IgG169%

IgG226%

IgG33%

IgG42%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 50 mikrogramów/ml.

Wyprodukowano z osocza ludzkiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Hizentra zawiera około 250 mmol/l (zakres: 210 do 290) L-proliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań podskórnych.

Roztwór jest przezroczysty i bledożółty lub jasnobrązowy.

Przybliżona osmolalność produktu leczniczego Hizentra wynosi 380 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- Pierwotnych zespołów niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał (patrz punkt 4.4).

- Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilaktyka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana.
- Hipogammaglobulinemii i i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM).
- Hipogammaglobulinemii u pacjentów z przed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Leczenie immunomodulacyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- Produkt Hizentra jest wskazany do leczenia pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (ang. chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania.

Terapię należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu niedoboru odporności/CIDP z zastosowaniem immunoglobuliny podskórnej (SCIg).

Dawkowanie

Dorośli i dzieci (0-18 lat)

Terapia zastępcza

Ten produkt leczniczy należy podawać podskórnie.

W terapii zastępczej może być konieczne indywidualne ustalenie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej oraz minimalnych stężeń IgG w surowicy krwi. Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalny poziom IgG (mierzony przed kolejną infuzją) co najmniej 5 do 6 g/l i prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w surowicy w przedziale referencyjnym dla danego wieku. Konieczne może być podanie dawki nasycającej co najmniej od 0,2 do 0,5 g/kg (od 1,0 do 2,5 ml/kg) masy ciała. Może to wymagać podzielenia jej na kilka dni. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężeń IgG podaje się dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu od 0,4 do 0,8 g/kg (od 2,0 do 4,0 ml/kg) masy ciała. Każda pojedyncza dawka może wymagać wstrzyknięcia w różne okolice ciała.

Wartości stężenia minimalnego należy mierzyć i oceniać w zależności od odpowiedzi klinicznej organizmu pacjenta. W zależności od odpowiedzi klinicznej (np. częstości występowania zakażeń) można wziąć pod uwagę możliwość zmiany dawki i (lub) odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami w celu uzyskania większych stężeń minimalnych.

Leczenie immunomodulacyjne w CIDP

Leczenie produktem Hizentra rozpoczyna się 1 tydzień po ostatniej infuzji IVIg. Zalecana dawka podskórna wynosi 0,2 do 0,4 g/kg masy ciała na tydzień, podawana w 1 lub 2 sesjach przez 1 lub 2 kolejne dni. Początkowa dawka podskórna może być zamieniana w skali 1:1 z poprzednią dawką IVIG (obliczaną jako dawka tygodniowa).

Przykład: dawka IVIG 1g/kg mc. podawana co 3 tygodnie może być zamieniona na dawkę 0,33 g/kg mc. produktu Hizentra podawaną raz na tydzień.

Tygodniową dawkę można podzielić na mniejsze dawki i podawać wymaganą ilość razy na tydzień. W przypadku podawania dawki co 2 tygodnie, dawka tygodniowa produktu Hizentra powinna być podwojona.

Może być konieczne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia oczekiwanej odpowiedzi klinicznej. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta powinna stanowić podstawę do ustalania odpowiedniej dawki.

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego dawkę można zwiększyć do zalecanej maksymalnej dawki 0,4 g./kg mc. na tydzień.

Leczenie podtrzymujące produktem Hizentra nie było badane przez okres dłuższy niż 18 miesięcy. Indywidualny czas trwania jakiegokolwiek leczenia dłuższego niż 18 miesięcy powinien być oparty o odpowiedź pacjenta i wykazaną potrzebę kontynuowania leczenia.

Skuteczność produktu Hizentra była przedstawiona w porównaniu z placebo po zmianie z podawania immunoglobuliny dożylniej (IVIg). Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Hizentra w porównaniu do IVIg nie są dostępne. Patrz także punkt 5.1.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie we wszystkich wskazaniach jest zależne od masy ciała i dostosowywane do wyniku klinicznego we wskazaniach terapii zastępczej.

Produkt leczniczy Hizentra oceniano u 68 pacjentów z PID w wieku od 2 do <12 lat oraz u 57 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do <18 lat. Do osiągnięcia pożądanych stężeń IgG w surowicy krwi nie było konieczne dostosowanie dawki specjalnie dla dzieci i młodzieży. Produkt Hizentra nie był oceniany w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z CIDP.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ dawkę ustala się w zależności od masy ciała i dostosowuje do odpowiedzi klinicznej w wymienionych wyżej schorzeniach, nie uznaje się potrzeby różnicowania dawek u osób w podeszłym wieku w stosunku do dawkowania u pacjentów w wieku od 18 do 65 lat.

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 13 pacjentów z PID w wieku >65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanych stężeń IgG w surowicy.

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Hizentra oceniano u 61 pacjentów z CIDP w wieku >65 lat i nie było konieczne dostosowywanie dawki w celu uzyskania pożądanego wyniku klinicznego.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Leczenie domowe

Infuzję podskórną w leczeniu domowym musi rozpocząć i monitorować wykwalifikowany personel medyczny doświadczony w prowadzeniu pacjentów leczonych w domu. Powinien być stosowany odpowiedni zestaw infuzyjny do podawania podskórnego immunoglobulin. Pacjent lub jego opiekun musi zostać przeszkolony w stosowaniu zestawów do infuzji, prowadzeniu dziennika leczenia, rozpoznawaniu ciężkich działań niepożądanych i postępowaniu w razie ich wystąpienia.

Produkt leczniczy Hizentra można podawać we wlewie w takie miejsca jak brzuch, udo, ramię i (lub) bok biodra.

Jednocześnie można stosować więcej niż jedno urządzenie infuzyjne. Ilość produktu podawanego do określonego miejsca może się różnić. U niemowląt i dzieci miejsce infuzji można zmieniać po podaniu 5-15 ml. U dorosłych można podawać dawki do 50 ml/miejsce. Nie ma ograniczenia liczby miejsc infuzji. Miejsca infuzji powinny znajdować się w odległości co najmniej 5 cm.

Szybkość infuzji

Hizentra można podawać w infuzji za pomocą:

- urządzenia infuzyjnego lub
- strzykawki.

Zalecana początkowa szybkość infuzji zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Infuzja za pomocą urządzenia infuzyjnego

Początkowa szybkość infuzji nie powinna przekraczać 20 ml/godzinę/miejsce.

W razie dobrego tolerowania infuzji (patrz także punkt 4.4) jej szybkość można stopniowo zwiększać do 35 ml/godzinę/miejsce dla kolejnych dwóch infuzji. Następnie, jeśli pacjent toleruje początkowe infuzje przy pełnej dawce na miejsce i maksymalnej szybkości podawania, można rozważyć zwiększenie szybkości podawania kolejnych infuzji przy współpracy z pacjentem i na podstawie oceny pracowników służby zdrowia.

Infuzja manualna

Zalecana początkowa szybkość infuzji nie powinna przekraczać 0,5 ml/min/miejsce

(30 ml/godzinę/miejsce). Jeśli jest dobrze tolerowana (patrz także punkt 4.4), szybkość infuzji można zwiększyć do 2,0 ml/min/miejsce (120 ml/godzinę/miejsce). Następnie, jeśli pacjent toleruje początkowe infuzje przy pełnej dawce na miejsce i maksymalnej szybkości podawania, można rozważyć zwiększenie szybkości podawania kolejnych infuzji przy współpracy z pacjentem i na podstawie oceny pracowników służby zdrowia.

Konieczne może być użycie igły o rozmiarze 24 lub większym (tj. mniejszym przekroju), aby umożliwić pacjentom podanie infuzji z większą szybkością. Używanie mniejszych igieł (tj. o większym przekroju) może utrudnić manualne podawanie produktu Hizentra. Infuzja może być podawana tylko w jedno miejsce na strzykawkę. Jeśli wymagane jest podanie dodatkowego wstrzyknięcia produktu Hizentra, należy użyć nowej, jałowej igły do wstrzykiwań i zmienić miejsce infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z hiperprolinemią typu I lub II.

Produktu leczniczego Hizentra nie wolno podawać donaczyniowo.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt leczniczy Hizentra można podawać wyłącznie podskórnie. W razie przypadkowego podania produktu leczniczego Hizentra do naczynia krwionośnego pacjenta może wystąpić wstrząs.

Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W czasie wykonywania infuzji należy cały czas dokładnie monitorować pacjenta i uważnie obserwować pod kątem jakichkolwiek działań niepożądanych.

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy przyjmują normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy, lub w rzadkich sytuacjach, kiedy zmienia się ten produkt na inny lub leczenie przerwano na dłużej niż osiem tygodni.

Potencjalnych powikłań można często uniknąć, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką, wstrzykując im początkowo produkt leczniczy z małą szybkością (patrz punkt 4.2.);
- są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu stosowania infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji oraz w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio normalną immunoglobuliną ludzką, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt lub w

razie dłuższego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów ewentualnych działań niepożądanych.

Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego.

Podejrzenie reakcji alergicznych lub anafilaktycznych wymaga natychmiastowego przerwania iniekcji. W razie wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie medyczne.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje alergiczne występują rzadko. Mogą one występować w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA, których należy leczyć szczególnie ostrożnie. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko IgA, dla których leczenie podskórne produktami IgG pozostaje jedyną możliwością, powinni zmienić leczenie na leczenie produktem leczniczym Hizentra tylko pod ścisłym nadzorem medycznym.

W rzadkich sytuacjach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać spadek ciśnienia krwi połączony z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio dobrze tolerowali leczenie normalną immunoglobuliną ludzką.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin związane było występowanie tętnicznych i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Należy zachować ostrożność u pacjentów z obecnymi wcześniej czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i incydenty zakrzepowe lub choroba naczyń w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub wrodzoną nadkrzepliwością, pacjenci unieruchomieni przez dłuższy czas, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami, które zwiększają lepkość krwi). Pacjentów należy poinformować, o pierwszych objawach incydentów zakrzepowo-zatorowych, obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe, ubytkowe objawy neurologiczne i ból w klatce piersiowej oraz należy im zalecić natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w razie wystąpienia objawów. Przed otrzymaniem immunoglobulin pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni.

Zespół jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic Meningitis Syndrome, AMS)

Po dożylnym lub podskórnym podaniu immunoglobulin opisywano występowanie AMS. Zespół zwykle rozpoczyna się kilka godzin do 2 dni po leczeniu immunoglobulinami. AMS charakteryzują następujące przedmiotowe i podmiotowe objawy: silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. U pacjentów z objawami AMS należy przeprowadzić pełne badanie neurologiczne, w tym badania płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie leczenia immunoglobulinami może doprowadzić do ustąpienia AMS w ciągu kilku dni bez żadnych następstw.

Informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym z użycia produktu medycznego przygotowanego z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek krwi i całych pul osocza pod kątem specyficznych markerów zakażenia oraz wdrożenie skutecznych kroków produkcyjnych mających na celu inaktywację lub usunięcie wirusów. Pomimo tego, podczas podawania produktów medycznych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B19.

Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin. Ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

Zaburzenia wyników testów serologicznych

Po infuzji immunoglobuliny, przejściowe zwiększenie liczby różnych biernie przenoszonych przeciwciał do krwi pacjenta może spowodować mylące pozytywne wyniki w badaniach serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład testu antyglobulinowego (test Coombsa).

Zawartość sodu

Hizentra praktycznie nie zawiera sodu.

Dzieci i młodzież

Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą osób w podeszłym wieku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może zmniejszyć skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy takich, jak szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej, przez okres od co najmniej sześciu tygodni do trzech miesięcy. Po podaniu tego produktu leczniczego należy zachować odstęp trzech miesięcy przed zastosowaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami. W przypadku szczepionki przeciwko odrze takie zmniejszenie skuteczności może utrzymywać się do jednego roku. Dlatego należy sprawdzać poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Dzieci i młodzież

Te same interakcje mogą wystąpić u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Te same interakcje mogą wystąpić u osób w podeszłym wieku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane w prospektywnych badaniach klinicznych dotyczące stosowania normalnej immunoglobuliny ludzkiej u kobiet w ciąży są ograniczone. Dlatego u kobiet w ciąży produkt leczniczy Hizentra należy stosować z ostrożnością. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych na przebieg ciąży lub na rozwój płodu czy noworodka.

Kontynuowanie leczenia u kobiety w ciąży zapewnia noworodkowi właściwą odporność bierną.

Karmienie piersią

Dane z prospektywnych badań klinicznych dotyczących zastosowania normalnej ludzkiej immunoglobuliny u kobiet karmiących piersią są ograniczone. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktu Hizentra kobietom karmiącym piersią. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego działania na noworodki.

Immunoglobuliny przenikają do mleka matki i mogą uczestniczyć w przenoszeniu przeciwciał ochronnych do organizmu noworodka.

Płodność

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona przez niektóre działania niepożądane związane z produktem Hizentra. Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niekiedy mogą występować działania niepożądane, takie jak: dreszcze, ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból pleców.

W rzadkich przypadkach normalna immunoglobulina ludzka może wywoływać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny nawet, jeśli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.

Reakcje miejscowe w miejscach infuzji to: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe odczuwanie ciepła, swędzenie, zasinienie i wysypka.

Informacje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do przenoszonych czynników, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane Hizentra zebrano z 7 badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (n = 231), 2 badań IV fazy u pacjentów z PID (n = 74), 1 badania III fazy (n = 115) i 1 badania rozszerzonego (n = 82) u pacjentów z CIDP przyjmujących produkt leczniczy Hizentra (ogółem n = 502 pacjentów, 26 646 infuzji). Działania niepożądane zgłaszane w tych badaniach klinicznych zestawiono poniżej i pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (z zastosowaniem zalecanej terminologii) oraz częstością występowania.

Częstość występowania na liczbę pacjentów lub infuzję oceniono według następujących kryteriów: 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 ($< 1/10\ 000$). W przypadku spontanicznych działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu, częstość występowania jest określana jako nieznana.

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Hizentra, uzyskanych z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszanych przez pacjenta lub na infuzję.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działania niepożądane (Zalecane terminy MedDRA)	Częstość działań niepożądanych na pacjenta	Częstość działań niepożądanych na infuzję
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często	Rzadko
	Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
	Zawroty głowy, migrena	Często	Rzadko
	Drżenie (w tym nadpobudliwość psychoruchowa)	Niezbyt często	Rzadko
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Uczucie pieczenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia	Niezbyt często	Bardzo rzadko

Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często	Rzadko
	Zaczerwienienie	Niezbyt często	Rzadko
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha	Często	Niezbyt często
	Nudności, wymioty	Często	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często	Niezbyt często
	Świąd, pokrzywka	Często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów	Często	Niezbyt często
	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu infuzji	Bardzo często	Bardzo często
	Zmęczenie (w tym złe samopoczucie), gorączka	Często	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej, choroba przypominająca grypę, ból	Często	Rzadko
	Dreszcze (w tym hipotermia)	Niezbyt często	Rzadko
	Owrzodzenie w miejscu infuzji	Nieznana	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność kreatyniny we krwi	Niezbyt często	Rzadko

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne produktu leczniczego Hizentra wykazały podobny ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z PID.

Produkt leczniczy Hizentra nie był oceniany w badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży z CIDP, mających mniej niż 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Takie same działania niepożądane mogą pojawić się u osób w podeszłym wieku. Informacje dostępne z badań klinicznych nie wykazały różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Hizentra u pacjentów w wieku ≥ 65 lat wykazują podobny ogólny profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jak u młodszych pacjentów.

Szczegółowe informacje na temat czynników ryzyka i zaleceń dotyczących monitorowania znajdują się w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Konsekwencje przedawkowania nie są znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania pozanaczyniowego, kod ATC: J06BA01.

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Jej rozkład podklas immunoglobuliny G jest zbliżony do tego występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.

Mechanizm działania

W przypadku niedoboru odporności odpowiednie dawki produktu leczniczego Hizentra mogą przywracać nieprawidłowo małe stężenia immunoglobuliny G do prawidłowego poziomu i tym samym pomagać w zwalczaniu zakażeń.

Mechanizm działania we wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony, ale obejmuje także działanie immunomodulacyjne.

PID

W europejskim, podstawowym, prospektywnym, otwartym, jednoramiennym i wielośrodkiem badaniu produktem leczniczym Hizentra przez okres do 41 tygodni leczono łącznie 51 pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności w wieku od 3 do 60 lat. Średnia dawka podawana każdego tygodnia wynosiła 0,12 g/kg masy ciała (mc.). Dzięki temu osiągnęto długotrwałe stężenia minimalne IgG rzędu 7,99 - 8,25 g/l przez cały okres leczenia. W ciągu tygodnia pacjenci otrzymali łącznie 1831 infuzji produktu leczniczego Hizentra.

W amerykańskim, prospektywnym, otwartym, jednoramiennym i wielośrodkiem badaniu produktem leczniczym Hizentra przez okres do 15 miesięcy leczono łącznie 49 pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności w wieku od 5 do 72 lat. Średnia dawka podawana każdego tygodnia wynosiła 0,23 g/kg mc. Dzięki temu przez cały okres leczenia osiągnęto długotrwałe stężenie minimalne IgG rzędu 12,53 g/l. W ciągu tygodnia pacjenci otrzymali łącznie 2264 infuzji produktu leczniczego Hizentra.

W trakcie badań klinicznych w okresie skutecznego leczenia pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Hizentra nie zgłaszano żadnych ciężkich zakażeń bakteryjnych.

W celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji większych szybkości infuzji stosowanych przy podawaniu manualnym i z zastosowaniem pompy, 49 pacjentów z PID w wieku od 2 do 75 lat włączono do otwartego, wielośrodkiem, dwuramiennego, nierandomizowanego badania IV fazy HILO (Hizentra Label Optimization) i leczono produktem Hizentra przez co najmniej 12 tygodni (11 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat, 35 dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 65 lat i 3 pacjentów w podeszłym wieku >65 lat). W pierwszej grupie pacjentów otrzymujących produkt Hizentra metodą manualną (n = 16) podawano 2 do 7 infuzji na tydzień z szybkościami przepływu 30, 60 i 120 ml/godzinę/miejsce (patrz punkt 4.2). W drugiej grupie pacjentów otrzymujących produkt Hizentra poprzez podawanie za pomocą pompy (n = 18), cotygodniowe infuzje produktu Hizentra podawano z szybkością przepływu 25, 50, 75 i 100 ml/godzinę/miejsce. W trzeciej grupie dodatkowo oceniano objętości infuzji wynoszące 25, 40 i 50 ml na miejsce podczas podawania za pomocą pompy tygodniowych dawek produktu Hizentra (n = 15). We wszystkich trzech grupach każdy parametr infuzji stosowano przez 4 tygodnie, po czym pacjentom, którzy pomyślnie przeszli przez wymaganą, minimalną liczbę prawidłowo przeprowadzonych infuzji, można było podać infuzję o wyższym parametrze.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów reagujących na wyższy parametr infuzji.

Grupa	Parametry infuzji i wskaźnik odpowiedzi (%)			
1. natężenie przepływu przy podaniu manualnym	30 ml/godzinę/miejsce	60 ml/godzinę/miejsce	120 ml/godzinę/miejsce	-
	100,0%	100,0%	87,5%	-
2. natężenie przepływu przy zastosowaniu pompy	25 ml/godzinę/miejsce	50 ml/godzinę/miejsce	75 ml/godzinę/miejsce	100 ml/godzinę/miejsce
	77,8%	77,8%	66,7%	61,1%
3. objętość przepływu przy zastosowaniu pompy	25 ml/miejsce	40 ml/miejsce	50 ml/miejsce	-
	86,7%	73,3%	73,3%	-

Odpowiedź: w grupie z zastosowaniem pompy: pacjent, u którego, dla danego parametru, z 4 przeprowadzonych infuzji, ≥ 3 były prawidłowe; w grupie z manualnym podaniem pacjent, u którego, dla danego parametru, wykonano $\geq 60\%$ prawidłowo przeprowadzonych infuzji. Infuzję uznano za prawidłowo przeprowadzoną, jeśli osiągnięto $\geq 95\%$ planowanego natężenia przepływu/objętości na ≥ 1 miejsce infuzji.

Ogólnie liczba infuzji bez ciężkich reakcji miejscowych w porównaniu z całkowitą liczbą infuzji (tolerancja) wyniosła $\geq 0,98$ we wszystkich grupach dla wszystkich parametrów infuzji. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w stężeniach minimalnych IgG w surowicy między wartością początkową w 1. dniu a końcem badania u wszystkich pacjentów.

CIDP

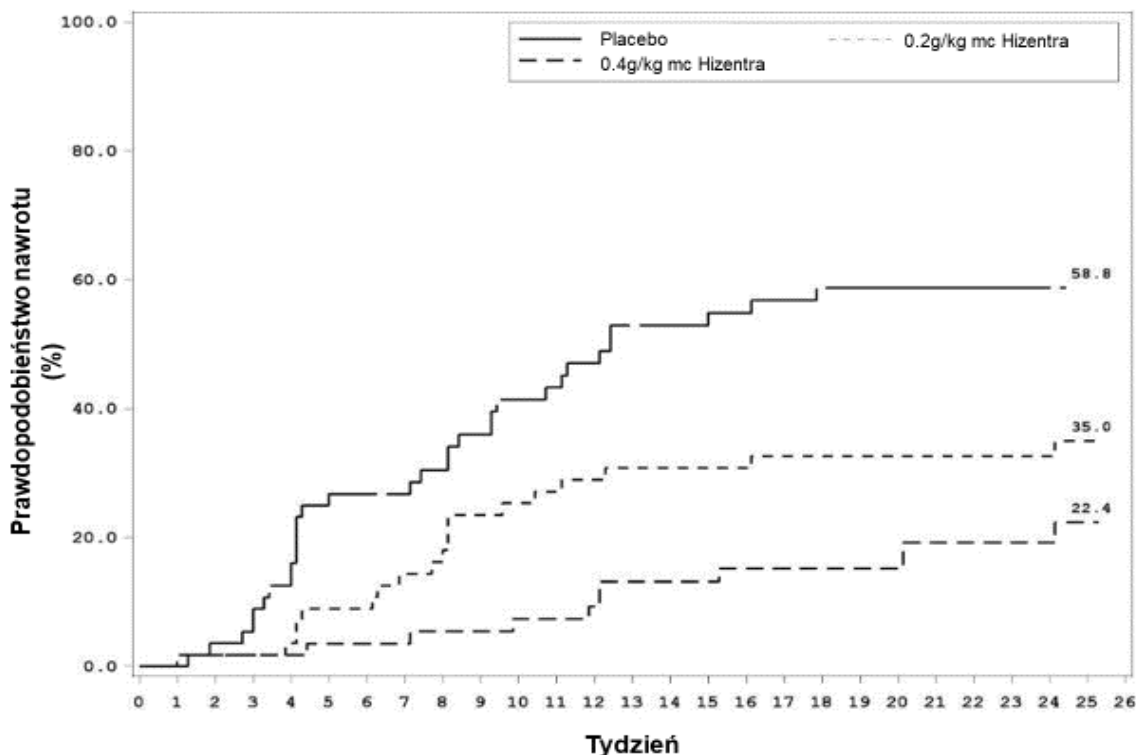
Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i tolerancję produktu Hizentra u pacjentów z CIDP oceniano w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, z grupą równoległą badaniu III fazy PATH (polineuropatia i leczenie produktem Hizentra). 172 dorosłych ze zdefiniowanym lub prawdopodobnym CIDP, którzy byli wcześniej leczeni i zareagowali na IVIg, przydzielono losowo do grup otrzymujących: produkt Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. na tydzień, produkt Hizentra w dawce 0,4 g/kg mc. na tydzień lub placebo i obserwowano przez kolejne 24 tygodnie. Średni okres ekspozycji w grupach leczonych produktem Hizentra wynosił 118,9 dni przy dawkowaniu 0,2 g/kg mc. i 129 dni przy dawkowaniu 0,4 g/kg mc. (maksymalna ekspozycja do 167 i 166 dni w obu grupach, odpowiednio). Ogólnie u pacjentów infuzje były podawane w 4 miejsca infuzji (do 8 miejsc infuzji równocześnie). Łącznie w grupie placebo 57 pacjentów otrzymało 1514 infuzji, w grupie leczonych produktem Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. 57 pacjentów otrzymało 2007 infuzji, a w grupie z zastosowaniem dawki 0,4 g/kg mc. 58 pacjentów otrzymało 2218 infuzji (łącznie 5739 infuzji).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót CIDP (zdefiniowany jako zwiększenie o ≥ 1 punkt w skorygowanej skali Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) w porównaniu z wartością początkową) lub którzy zostali wykluczeni z jakiegokolwiek innego powodu w czasie leczenia produktem Hizentra. Obie dawki produktu Hizentra wykazywały przewagę nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego. U statystycznie znacząco mniejszego odsetka pacjentów leczonych produktem Hizentra wystąpił nawrót CIDP lub zostali wykluczeni z jakiegoś innego powodu – 32,8% dla dawki 0,4 g/kg mc. i 38,6% dla dawki 0,2 g/kg mc. w porównaniu do 63,2% pacjentów, u których stosowano placebo (odpowiednio $p < 0,001$ lub $p=0,007$). Rozważając wyłącznie nawroty choroby, nawrót CIDP wystąpił u 19,0% w grupie stosującej produkt Hizentra w dawce 0,4 g/kg mc. i u 33,3% w grupie stosującej dawkę 0,2 g/kg mc. w porównaniu do 56,1% w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio $p < 0,001$ lub $p=0,012$). W związku z tym w okresie leczenia do 24 tygodni produkt Hizentra zapobiegał nawrotom odpowiednio u 81% i 67% pacjentów w grupach otrzymujących dawkę 0,4 g/kg mc. i 0,2 g/kg mc., podczas gdy w grupie placebo u 44% pacjentów nie wystąpił nawrót.

Oceniono czas do nawrotu CIDP (rycina 1), a odpowiadające prawdopodobieństwa nawrotu CIDP oszacowane metodą Kaplana-Meiera wynosiły: placebo - 58,8%; produkt Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. - 35,0% i produkt Hizentra w dawce 0,4 g/kg mc. - 22,4%. Współczynniki ryzyka (95% CI) dla mniejszej i większej dawki w porównaniu do placebo wynosiły odpowiednio 0,48 (0,27; 0,85) i 0,25 (0,12; 0,49).

Różnice obserwowane pomiędzy grupami z zastosowaniem produktu Hizentra w dawce 0,2 g/kg mc. i 0,4 g/kg mc. okazały się nieistotne statystycznie.

Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do nawrotu CIDP



W skalach skuteczności (skala INCAT, średnia siła uścisku, sumaryczna skala Medical Research Council) pacjenci w obu grupach dawkowania produktu Hizentra pozostawali stabilni, podczas gdy u pacjentów w grupie placebo nastąpiło pogorszenie. Pacjenci otrzymujący większą dawkę produktu Hizentra pozostawali stabilni na podstawie oceny według skali centylowej Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS). U pacjentów w obu grupach dawkowania produktu Hizentra występowały stabilne parametry elektrofizjologiczne.

W fazie III, wielośrodkowego, 48-tygodniowego, otwartego, przedłużonego badania wzięło udział 82 pacjentów z CIDP z badania PATH. W przedłużonym badaniu oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Hizentra w dwóch tygodniowych dawkach, 0,2 g/kg mc. i 0,4 g/kg mc. Ze względu na projekt badania ten sam pacjent mógł otrzymać obie dawki podczas badania; 72 osoby otrzymały dawki 0,4 g/kg mc., a 73 osoby otrzymały dawki 0,2 g/kg mc. w okresie oceny skuteczności. Średni okres oceny skuteczności wynosił 125,8 dnia (zakres: 1-330) dla dawki 0,2 g/kg mc. i 196,1 dni (zakres: 1-330) w grupie otrzymującej 0,4 g/kg mc. Pacjenci, którzy ukończyli początkowe badanie PATH bez nawrotu otrzymując dawkę 0,4 g/kg mc. i początkowo otrzymali tę dawkę w badaniu przedłużonym, mieli wskaźnik nawrotów 5,6% (1/18 pacjentów). Dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dawkę 0,4 g/kg mc. w przedłużonym badaniu PATH, odsetek nawrotów wynosił 9,7% (7/72 pacjentów). Pacjenci, którzy ukończyli badanie PATH bez nawrotu otrzymując dawkę 0,2 g/kg mc. i początkowo otrzymywali tę dawkę w badaniu przedłużonym mieli wskaźnik nawrotów wynoszący 50% (3/6 pacjentów). Dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dawkę 0,2 g/kg mc. w przedłużonym badaniu, odsetek nawrotów wynosił 47,9% (35/73 pacjentów). W przedłużonym badaniu, u pacjentów, którzy

zakończyli badanie PATH, z którąkolwiek dawką od 0,4 do 0,2 g/kg mc. zmniejszanie dawki bez pojawienia się nawrotu było możliwe u 67,9% pacjentów (19/28). U wszystkich 9 pacjentów, u których wystąpiły nawroty, objawy cofnęły się w ciągu 4 tygodni po leczeniu dawką 0,4 g/kg mc. Siła uścisku, wynik w sumarycznej skali MRC i wynik w skali centylowej R-ODS pozostawały stabilne w porównaniu do wartości początkowych dla pacjentów, którzy nigdy nie mieli nawrotu w przedłużonym badaniu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Hizentra ustalono u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Produkt Hizentra oceniano u 68 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z PID w wieku od 2 do <12 lat oraz u 57 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 12 do <18lat. Nie było różnic w profilach farmakokinetycznych, bezpieczeństwa oraz skuteczności w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Dla osiągnięcia pożądanych stężeń IgG w surowicy nie były konieczne specyficzne dawki dla dzieci i młodzieży.

Nie obserwowano różnic we właściwościach farmakodynamicznych w badaniu z udziałem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z PID.

Produktu leczniczego Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z CIDP w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z PID w wieku >65 lat i pacjentami z PID w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych, produkt leczniczy Hizentra był oceniany u 13 pacjentów z PID w wieku >65 lat.

Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy pacjentami z CIDP w wieku >65 lat a pacjentami z CIDP w wieku 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych u pacjentów z CIDP, 61 osób w wieku >65 lat było leczonych produktem leczniczym Hizentra.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego Hizentra maksymalne stężenia w osoczu osiągnęto po około 2 dniach.

Eliminacja

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

PID

W badaniu klinicznym III fazy z zastosowaniem produktu leczniczego Hizentra (n=46) pacjenci osiągnęli długotrwałe stężenia minimalne (średnio 8,1 g/l) w okresie 29 tygodni, przyjmując średnie dawki tygodniowe od 0,06 do 0,24 g/kg mc.

Symulacje z zastosowaniem empirycznych modeli farmakokinetyki populacyjnej sugerowały, że porównywalne poziomy ekspozycji na IgG ($AUC_{0-14dni}$, $C_{min\ 14dni}$) można osiągnąć podczas podawania produktu Hizentra podskórnym co dwa tygodnie w dawce dwa razy większej od dawki stosowanej co tydzień w leczeniu podtrzymującym.

Wyniki tych symulacji sugerowały także, że porównywalne minimalne stężenia IgG w surowicy można uzyskać przy podawaniu cotygodniowej dawki podtrzymującej produktu Hizentra w proporcjonalnych ilościach częściej niż raz na tydzień (np. 2 razy na tydzień, 3 razy na tydzień, 5 razy na tydzień lub raz dobowo).

Symulacja pominięcia 2-3 dawek dobowych wykazała medianę zmniejszenia stężenia IgG w surowicy o $\leq 4\%$ w porównaniu do nieprzerwanego codziennego podawania. W razie uzupełnienia pominiętych dawek po wznowieniu codziennego podawania profil mediany stężenia powracał w ciągu 2 do 3 dni. Jednakże jeśli po wznowieniu podawania nie uzupełniano pominiętych dawek, minimalne stężenie IgG wracało do stanu stacjonarnego w okresie do 5-6 tygodni.

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano żadnych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dorosłymi i pacjentami z grupy dzieci i młodzieży uczestniczącymi w badaniach.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami w wieku >65 lat a pacjentami w wieku 18 do 65 lat.

CIDP

W badaniu PATH, pacjenci (n=172) osiągnęli utrzymujące się przez okres 24 tygodni minimalne stężenie podczas otrzymywania odpowiednio dawki 0,2 g/kg mc. na tydzień i 0,4 g/kg mc. na tydzień. Średnie (SD) stężenie IgG po leczeniu produktem Hizentra w grupie otrzymującej dawkę 0,4 g/kg mc. wynosiło 20,4 (3,24) g/l i 15,4 (3,06) g/l w grupie otrzymującej dawkę 0,2 g/kg mc. Symulacje z zastosowaniem modeli populacyjno-farmakokinetycznych w badaniu PATH sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG (C_{max} , $AUC_{0-14 \text{ dni}}$, $C_{min, 14 \text{ dni}}$) jest osiągnięta w przypadku gdy podwójna dawka tygodniowa produktu Hizentra jest podawana co 2 tygodnie u pacjentów z CIDP. Symulacje te ponadto sugerują, że porównywalna ekspozycja na IgG jest odpowiednio osiągnięta, gdy tygodniowa dawka podtrzymująca produktu Hizentra jest podzielona na kilka, częściej stosowanych dawek (2 do 7 razy w tygodniu) w populacji pacjentów z CIDP.

Dzieci i młodzież

Produktu Hizentra nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z CIDP, którzy byli w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami w wieku >65 lat a pacjentami w wieku 18 do 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami organizmu człowieka. L-prolina jest fizjologicznym, nie niezbędnym aminokwasem.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Hizentra oceniano w kilku badaniach przedklinicznych, zwracając szczególną uwagę na L-prolinę będącą substancją pomocniczą. Dane niekliniczne uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-prolina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
Po otwarciu fiolki lub ampułko-strzykawki w blistrze należy natychmiast zużyć roztwór.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę lub ampułko-strzykawkę w blisterze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki

5, 10 lub 20 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) oraz 50 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu II) z korkiem (halobutylovym), zaciśniętym kapslem (aluminiowym) i odrywaniem krążkiem (plastikowym).

Wielkości opakowań 1, 10 lub 20 fiolek:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Ampułko-strzykawki

5 lub 10 ml roztworu w ampułko-strzykawce (cyklo-olefin-kopolimer COK).

Wielkość opakowań: 1 lub 10 ampułko-strzykawk:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

Opakowanie nie zawiera wacików nasączonych alkoholem, igieł i innych materiałów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy Hizentra jest dostarczany w postaci gotowego do użytku roztworu w fiolkach lub ampułko-strzykawkach do jednorazowego użycia. W związku z tym, że produkt leczniczy Hizentra nie zawiera żadnego środka konserwującego, należy go zużyć/podać możliwie jak najszybciej po otwarciu fiolki lub ampułko-strzykawki w blisterze.

Przed użyciem produkt leczniczy należy ogrzać do temperatury pokojowej lub do temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty i bledożółty lub jasnobrazowy.

Roztwory mętne lub zawierające cząstki stałe nie powinny być używane.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki

EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Ampułka-strzykawki

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011 r.

Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.