

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КІОВІГ (КІОВІГ) 100 мг/мл розчин для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Імуноглобулін людини нормальний (імуноглобулін для внутрішньовенного введення, скор. "ІГВВ").
В 1 мл міститься:

Імуноглобулін людини нормальний: 100 мг
[чистота – мінімум 98% імуноглобуліну G (IgG)]

Один флакон з об'ємом 10 мл містить: 1 г імуноглобуліну людини нормального
Один флакон з об'ємом 25 мл містить: 2,5 г імуноглобуліну людини нормального
Один флакон з об'ємом 50 мл містить: 5 г імуноглобуліну людини нормального
Один флакон з об'ємом 100 мл містить: 10 г імуноглобуліну людини нормального
Один флакон з об'ємом 200 мл містить: 20 г імуноглобуліну людини нормального
Один флакон з об'ємом 300 мл містить: 30 г імуноглобуліну людини нормального

Розподіл підкласів IgG (приблизні показники):

IgG1 \geq 56,9%
IgG2 \geq 26,6%
IgG3 \geq 3,4%
IgG4 \geq 1,7%

Максимальний вміст IgA становить 140 мікрограм на один мілілітр.

Виготовлено з плазми крові донорів.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для інфузій.

Прозорий або трохи опалесцюючий розчин, безбарвний або блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання для застосування.

Замісна терапія у дорослих, дітей та підлітків (віком 0-18 років) при таких станах:

- первинні синдроми імунодефіциту з порушенням синтезу антитіл (див. розділ 4.4);
- гіпогамаглобулінемія і рецидиви бактеріальних інфекцій у пацієнтів з хронічно лімфоцитарною лейкемією, у яких застосування профілактичних антибіотиків не було ефективним;
- гіпогамаглобулінемія і рецидиви бактеріальних інфекцій у пацієнтів з множинною мієломою у стабільній фазі, у яких імунізація пневмококовою вакциною не була ефективною;
- гіпогамаглобулінемія у пацієнтів після алогенної трансплантації кровотворних стовбурових клітин (англ. "haematopoietic stem cell transplantation", скор. HSCT);
- вроджений СНІД і рецидиви бактеріальних інфекцій.



Імуномодуляція у дорослих, дітях та підлітків (віком 0-18 років) при таких станах:

- первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ) у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або перед оперативним втручанням з метою корекції показника тромбоцитів;
- синдром Гійєна-Барре;
- хвороба Кавасакі;
- багатофокальна моторна нейропатія (БМН).

4.2. Спосіб застосування та дози.

Замісну терапію необхідно розпочинати і контролювати під наглядом лікаря, який має досвід лікування імунодефіциту.

Дози

Доза і схема лікування залежать від показань.

При замісній терапії може виникнути необхідність визначення дози на індивідуальній основі для кожного окремого пацієнта в залежності від фармакокінетики і клінічного ефекту. Наступні схеми лікування наведені в якості загального керівництва.

Замісна терапія при первинних синдромах імунодефіциту

Схема лікування повинна забезпечити досягнення мінімального рівня IgG (що вимірюється перед наступною інфузією) принаймні 5-6 г/л. Лікування необхідно проводити протягом трьох-шести місяців для досягнення рівноваги. Рекомендована початкова доза становить 0,4-0,8 г/кг одноразово з наступним прийомом щонайменше 0,2 г/кг кожні три-чотири тижні.

Доза, що необхідна для досягнення мінімального рівня 5-6 г/л, становить приблизно 0,2-0,8 г/кг на місяць. Інтервал між прийомами препарату після досягнення стабільного стану коливається в межах діапазону від 3-х до 4-х тижнів.

Показники мінімального рівня слід вимірювати й оцінювати в залежності від частоти виникнення інфекції. Для зменшення частоти виникнення інфекції, можливо, треба буде збільшити дозу і домагатися досягти більш високих мінімальних показників.

Гіпогамаглобулінемія і рецидиви бактеріальних інфекцій у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією, у яких застосування профілактичних антибіотиків не було ефективним; гіпогамаглобулінемія і рецидиви бактеріальних інфекцій у пацієнтів з множинною мієломою у стабільній фазі, у яких імунізація пневмококовою вакциною не була ефективною; вроджений СНІД і рецидиви бактеріальних інфекцій

Рекомендована доза становить 0,2-0,4 г/кг кожні 3-4 тижні.

Гіпогамаглобулінемія у пацієнтів після аlogenної трансплантації кровотворних стовбурових клітин

Рекомендована доза становить 0,2-0,4 г/кг кожні 3-4 тижні. Мінімальні показники необхідно підтримувати на рівні понад 5 г/л.

Первинна імунна тромбоцитопенія

Існує дві альтернативні схеми лікування:

- 0,8-1 г/кг в перший день, і цю дозу можна повторно ввести ще один раз протягом 3-х днів;
- 0,4 г/кг щоденно протягом 2-5 днів.

У випадку рецидиву курс лікування можна повторити.

Синдром Гійєна-Барре

0,4 г/кг/день протягом 5 днів.



Хвороба Kawasaki

Необхідно вводити 1,6-2 г/кг роздільними дозами протягом 2-5 днів або 2,0 г/кг одноразовою дозою. Одночасно пацієнти повинні приймати ацетилсаліцилову кислоту.

Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)

Початкова доза: 2 г/кг протягом 2-5 днів.

Підтримуюча доза: 1 г/кг кожні 2-4 тижні або 2 г/кг кожні 4-8 тижнів.

Рекомендації щодо схеми лікування зведені нижче у таблиці:

Показання	Доза	Частота введення
Замісна терапія при первинному імунodefіциті	початкова доза: 0,4-0,8 г/кг після цього: 0,2-0,8 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального рівня IgG принаймні 5-6 г/л
Замісна терапія при вторинному імунodefіциті	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального показника IgG принаймні 5-6 г/л
Вроджений СНІД	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні
Гіпогамаглобулінемія (< 4 г/л) у пацієнтів після алогенної трансплантації кровотворних стовбурових клітин	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального показника IgG понад 5 г/л
Імуномодуляція: Первинна імунна тромбоцитопенія	0,8-1 г/кг	в перший день, можливо з одноразовим повтором протягом 3-х днів
Синдром Гійєна-Барре	або 0,4 г/кг/день 0,4 г/кг/день	протягом 2-5 днів протягом 5 днів
Хвороба Kawasaki	1,6-2 г/кг	роздільними дозами протягом 2-5 днів одночасно з ацетилсаліциловою кислотою
	або 2 г/кг	одноразово одночасно з ацетилсаліциловою кислотою
Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)	початкова доза: 2 г/кг підтримуюча доза: 1 г/кг або 2 г/кг	протягом 2-5 днів кожні 2-4 тижні або кожні 4-8 тижнів

Пацієнти педіатричного профілю

Дозування для дітей та підлітків (віком 0-18 років) не відрізняється від дозування для дорослих, позаяк дозування за кожним показанням призначається згідно з масою тіла і коригується в залежності від клінічного результату плинну вищезазначених захворювань.



Спосіб застосування

Для внутрішньовенного застосування.

Імуноглобулін людини нормальний слід вводити внутрішньовенним чином з початковою швидкістю інфузії 0,5 мл/кг маси тіла на годину протягом 30 хвилин. Якщо така швидкість переноситься добре (див. розділ 4.4), швидкість введення можна поступово підвищувати максимум до 6 мл/кг маси тіла на годину. Клінічні дані, отримані на малочисельній когорті пацієнтів, свідчать, що дорослі пацієнти з первинним імунодефіцитом (ПД) можуть також переносити швидкість інфузії до 8 мл/кг маси тіла на годину. Інформацію про додаткові заходи безпеки див. у розділі 4.4.

Якщо перед інфузією препарат треба розбавити, КЮВІГ можна розвести 5%-м розчином глюкози до отримання кінцевої концентрації 50 мг/мл (5% імуноглобуліну). Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед його введенням див. у розділі 6.6.

У випадку виникнення будь-яких пов'язаних з інфузією небажаних явищ необхідно знизити швидкість інфузії або її припинити.

4.3. Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, наведеної у переліку в розділі 6.1.

Підвищена чутливість до імуноглобулінів людини, особливо у пацієнтів з антитілами до IgA.

4.4. Особливості застосування.

Деякі тяжкі побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Необхідно суворо дотримуватися швидкості інфузії, рекомендованої в розділі 4.2. Протягом усього періоду інфузії необхідно уважно спостерігати за пацієнтами і ретельно стежити за проявами у них будь-яких симптомів.

Деякі побічні реакції можуть траплятися частіше, а саме:

- у випадку високої швидкості інфузії;
- у пацієнтів, які вперше отримують нормальний імуноглобулін людини або, в рідких випадках, коли здійснюється заміна одного препарату нормального імуноглобуліну людини іншим таким препаратом, або у випадку тривалої перерви після попередньої інфузії.

Потенційних ускладнень можна часто уникнути, якщо:

- переконатися в тому, що пацієнти не є чутливими до нормального імуноглобуліну людини, вводячи засіб спочатку повільно (0,5 мл/кг маси тіла на годину);
- протягом усього періоду інфузії уважно спостерігати за пацієнтами з метою виявлення у них будь-яких симптомів. Зокрема, для того, щоб виявити ознаки потенційної побічної реакції, протягом першої інфузії та першої години після неї необхідно уважно спостерігати за пацієнтами, яким нормальний імуноглобулін людини вводиться вперше, за пацієнтами, яким замінили інший альтернативний ІГВВ цим препаратом або у випадку тривалої перерви після попередньої інфузії. За всіма іншими пацієнтами треба спостерігати протягом щонайменше 20 хвилин після введення цього лікарського засобу.

У разі виникнення побічної реакції потрібно або знизити швидкість інфузії, або її припинити.

Потрібне лікування залежить від характеру і тяжкості побічної реакції.

У разі розвитку шоку необхідно застосувати стандартну протишокову терапію.

Для всіх пацієнтів при введенні ІГВВ потрібно:

- здійснити адекватну гідратацію перед початком інфузії ІГВВ;
- контролювати діурез;
- контролювати рівні креатиніну в сироватці;
- спостерігати за їхнім станом, щоб виявити ознаки і симптоми тромбозу;
- оцінювати в'язкість крові у пацієнтів з ризиком гіперв'язкості;
- уникати супутнього застосування петльових диуретиків.

Якщо КЮВІГ необхідно розвести до менших концентрацій при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом, то рекомендацію щодо використання 5%-ного розчину глюкози для такого розбавлення слід переглянути.



Підвищена чутливість

Справжні реакції підвищеної чутливості зустрічаються рідко. Вони можуть виникнути у пацієнтів з антитілами до IgA. ІГВВ не показаний пацієнтам з ізольованим дефіцитом IgA, якщо дефіцит IgA є єдиним негативним чинником.

Зрідка нормальний імуноглобулін людини може спричиняти зниження артеріального тиску з анафілактичною реакцією навіть у пацієнтів, які добре перенесли попереднє лікування нормальним імуноглобуліном людини.

Тромбоемболія

Існують клінічні свідчення щодо існування зв'язку між введенням ІГВВ і розвитком тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт), легенева емболія і тромбоз глибоких вен, що, як вважається, пов'язано з відносним підвищенням в'язкості крові внаслідок надходження значної кількості імуноглобуліну в організм пацієнтів з підвищеним ризиком. Необхідно виявляти обережність при призначенні та здійсненні інфузії ІГВВ пацієнтам з надлишковою вагою і пацієнтам з існуючими чинниками ризику виникнення тромбозних явищ (таких, як атеросклероз в анамнезі; численні чинники ризику серцево-судинних захворювань; похилий вік; порушення серцевого викиду; гіпертонія; застосування естрогенів; цукровий діабет і судинні захворювання або тромбозні явища в анамнезі; пацієнти з набутими або успадкованими тромбофілічними розладами; гіперкоагуляційні порушення; пацієнти з тривалим періодом іммобілізації; пацієнти з тяжким гіповолемічним шоком; пацієнти із захворюваннями, що підвищують в'язкість крові; пацієнти з постійними катетерами і пацієнти, яким інфузія здійснюється у великих дозах і з високою швидкістю).

У пацієнтів, які проходять ІГВВ терапію, може виникати гіперпротеїнемія, підвищення в'язкості сироватки крові та наступна відносна псевдогіпонатріємія. Це треба враховувати лікарям, оскільки початок лікування справжньої гіпонатріємії (тобто обмеження вживання води, вільної від сироватки натрію) у таких пацієнтів може призвести до подальшого зростання в'язкості сироватки крові та можливої схильності до тромбоемболічних ускладнень.

Пацієнтам з ризиком тромбоемболічних побічних реакцій препарати ІГВВ необхідно вводити з мінімально можливою швидкістю та у мінімально можливих дозах.

Гостра ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням ІГВВ. Ці випадки включають гостру ниркову недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальну тубулярну нефропатію та осмотичний нефроз. У більшості випадків були визначені чинники ризику, такі як існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надлишкова вага, одночасне вживання лікарських засобів нефротоксичної дії, вік понад 65 років, сепсис, гіперв'язкість або парапротеїнемія.

У випадку ниркової недостатності слід розглянути доцільність припинення лікування із застосуванням ІГВВ. Хоча ці випадки порушення функції нирок і гострої ниркової недостатності пов'язувалися з прийомом багатьох ліцензованих препаратів ІГВВ, що містили різні допоміжні речовини, такі як цукроза, глюкоза і мальтоза, частка тих препаратів, що в якості стабілізатора містили цукрозу, була завеликою у порівнянні з рештою препаратів. Для лікування пацієнтів з підвищеним ризиком можна розглянути можливість застосування тих препаратів ІГВВ, що не містять зазначених допоміжних речовин. КІОВІГ не містить цукрозу, мальтозу або глюкозу.

Пацієнтам з ризиком розвитку гострої ниркової недостатності препарати ІГВВ слід вводити з мінімально можливою швидкістю та у мінімально можливих дозах.

Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)

Повідомлялося про випадки некардіогенного набряку легень (синдрому гострого посттрансфузійного ушкодження легень, скор. "СГПУЛ", англ. скор. "TRALI") у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням ІГВВ (включаючи КІОВІГ).



Синдром асептичного менінгіту (САМ)

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому асептичного менінгіту, пов'язані із застосуванням ІГВВ. Припинення застосування ІГВВ призводило до ремісії САМ протягом декількох днів без ускладнень. Зазвичай синдром розвивається протягом періоду від декількох годин до двох днів після застосування ІГВВ. Результати досліджень спинномозкової рідини часто є позитивними з показником плеоцитозу до кількох тисяч клітин на мм³, переважно гранулоцитарного ряду, і з підвищенням рівнів білків до кількох сотень мг/дл. САМ може виникати частіше у зв'язку з лікуванням високими дозами (2 г/кг) ІГВВ.

Дані щодо застосування КЮВІГ протягом післяреєстраційного періоду свідчать про відсутність чіткої кореляції між САМ та високими дозами препарату. Поширеність САМ серед жінок була більшою.

Гемолітична анемія

Препарати ІГВВ можуть містити антитіла груп крові, що здатні діяти як гемолізину та індукувати покриття еритроцитів імуноглобуліном *in vivo*, спричиняючи розвиток позитивної прямої антиглобулінової реакції (тест Кумбса) та, зрідка, гемоліз. Гемолітична анемія може розвиватися після лікування ІГВВ внаслідок посиленої секвестрації червоних кров'яних тілець (ЧКТ). За пацієнтами, які отримують ІГВВ, необхідно спостерігати для виявлення у них клінічних ознак і симптомів гемолізу (див. розділ 4.8).

Перешкоджання серологічному дослідженню

Після інфузії імуноглобуліну тимчасове підвищення в крові пацієнта рівня різноманітних антитіл, що передаються пасивним шляхом, може призводити до отримання оманливих позитивних результатів серологічного дослідження.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, таких як А, В, D, може заважати здійсненню деяких серологічних досліджень на антитіла до червоних кров'яних тілець, наприклад прямого антиглобулінового тесту (ПАТ, прямий тест Кумбса).

Введення КЮВІГ може призводити до отримання хибних позитивних результатів тестів, що оснований на виявленні бета-D-глюканів для діагностики грибкових інфекцій. Такий ефект може тривати протягом тижнів після інфузії препарату.

Збудники інфекцій

КЮВІГ виготовляється з плазми крові людини. Стандартні заходи для запобігання передачі інфекцій при застосуванні лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми людини, включають відбір донорів, скринінг індивідуальних порцій донорського матеріалу і пулів плазми на специфічні маркери інфекцій, а також вживання в ході виробництва таких ефективних заходів, що спрямовані на інактивацію/видалення вірусів. Незважаючи на це, не можна повністю виключити можливість передачі збудників інфекцій при введенні лікарських засобів, що виготовлені з крові або плазми людини. Це також стосується й невідомих або нових вірусів та інших патогенних чинників.

Ефективними вважаються заходи, що застосовуються для вірусів в оболонці, таких як ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також для вірусів без оболонки – вірусу гепатиту А та парвовірусу В19.

Існують обнадійливі результати клінічного досвіду стосовно відсутності передачі гепатиту А або парвовірусу В19 із імуноглобулінами і, крім того, вважається, що важливу роль у забезпеченні вірусної безпеки препаратів відіграють присутні в них антитіла.

Кожного разу при введенні препарату КЮВІГ пацієнту наполегливо рекомендується реєструвати назву і номер серії застосованого препарату з метою збереження інформації щодо зв'язку конкретного пацієнта із препаратом конкретної серії.



Пацієнти педіатричного профілю

Характерного для пацієнтів педіатричного профілю ризику виникнення будь-яких згаданих вище побічних реакцій немає. Пацієнти педіатричного профілю можуть бути більш уразливими до розвитку об'ємного перевантаження (див. розділ 4.9).

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Вакцини з живих ослаблених вірусів

Введення імуноглобуліну може знизити ефективність вакцин з живих ослаблених вірусів, таких як кір, краснуха, епідемічний паротит і вітряна віспа, на період від щонайменше 6 тижнів до 3 місяців. Після застосування цього лікарського засобу необхідно забезпечити інтервал у 3 місяці перед здійсненням щеплення вакцинами з живих ослаблених вірусів. У випадку корі такий негативний ефект може зберігатися протягом періоду до одного року. Саме тому у пацієнтів, які отримують вакцину кору, необхідно здійснювати дослідження на антитіла.

Розведення КІОВОГ 5%-ним розчином глюкози може призводити до підвищення рівнів глюкози у крові.

Пацієнти педіатричного профілю

Наведені випадки взаємодії стосуються як дорослих, так і дітей.

4.6. Фертильність, вагітність та годування груддю.

Вагітність

Безпека цього лікарського засобу при його застосуванні вагітними жінками не була встановлена у контрольованих клінічних дослідженнях, внаслідок чого у вагітних жінок і жінок, які годують груддю, його можна застосовувати лише з обережністю. Було виявлено, що препарати ІГВВ проникають через плаценту, причому особливо активно – протягом третього семестру вагітності. Досвід клінічного застосування імуноглобулінів свідчить про відсутність їхньої шкідливої дії на перебіг вагітності, на плід або на новонародженого.

Годування груддю

Імуноглобуліни виділяються з молоком і здатні сприяти захисту новонародженого від хвороботворних організмів, що проникають в організм через слизову оболонку як вхідні ворота інфекції.

Фертильність

Досвід клінічного застосування імуноглобулінів свідчить про відсутність їхнього шкідливого впливу на фертильність.

4.7. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршуватися внаслідок впливу деяких побічних реакцій, що викликані застосуванням препарату КІОВІГ. Пацієнти, у яких виникають побічні реакції протягом лікування, повинні зачекати до зникнення таких реакцій, перед тим як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

4.8. Побічні ефекти.

Резюме профілю безпеки

Час від часу можуть виникати такі побічні реакції, як остуда, головний біль, запаморочення, жар, блювання, алергічні реакції, нудота, артралгія, низький артеріальний тиск і помірний біль у попереку.

Зрідка нормальні імуноглобуліни людини можуть спричиняти раптове зниження артеріального тиску і, в окремих випадках, анафілактичний шок, навіть якщо при попередньому введенні у пацієнта не спостерігалось реакцій підвищеної чутливості.



При застосуванні нормального імуноглобуліну людини спостерігалися випадки асептичного менінгіту оборотної природи і рідкі випадки тимчасових шкірних реакцій. У пацієнтів, особливо з групою крові А, В та АВ, спостерігалися оборотні гемолітичні реакції. Зрідка після лікування високими дозами ІГВВ може розвинути гемолітична анемія, що вимагає переливання крові (див. також розділ 4.4).

Спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та/або гостра ниркова недостатність.

Дуже рідко: тромбоемболічні реакції, такі як інфаркт міокарда, інсульт, легенева емболія і тромбоз глибоких вен.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Наведені нижче таблиці містять інформацію згідно з класами систем та органів (скорочено "КСО") за класифікацією MedDRA (із застосуванням термінів переважного використання). У таблиці 1 наведені побічні реакції, що були зареєстровані у клінічних випробуваннях, а у таблиці 2 – протягом післяреєстраційного періоду.

Частота випадків побічних реакцій класифікувалася за таким принципом: дуже часто (>1/10), часто (від >1/100 до <1/10), нечасто (від >1/1000 до <1/100), рідко (від >1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (тобто на основі наявних даних частоту оцінити неможливо).

В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені у порядку зниження їх тяжкості.

Таблиця 1		
Частота побічних реакцій (ПР) у клінічних випробуваннях КЮВІГ		
Клас систем та органів за класифікацією MedDRA	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Бронхіт, ринофарингіт	часто
	Хронічний синусит, мікоз, інфекція, інфекція нирок, синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечових шляхів, бактеріальна інфекція сечових шляхів, асептичний менінгіт	нечасто
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Анемія, лімфоаденопатія	часто
Розлади з боку імунної системи	Реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція	нечасто
Розлади з боку ендокринної системи	Розлади щитовидної залози	нечасто
Порушення метаболізму і травлення	Знижений апетит	часто
Психіатричні розлади	Безсоння, тривога	часто
	Подразливість	нечасто
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	дуже часто
	Запаморочення, мігрень, парестезія, гіпестезія	часто
	Амнезія, дизартрія, порушення смакових відчуттів, порушення рівноваги, тремор	нечасто
Розлади з боку органів зору	Кон'юнктивіт	часто
	Біль в очах, набряк очей	нечасто
Розлади з боку вуха та лабіринту	Вертиго, рідина у середньому вусі	нечасто
Серцеві розлади	Тахікардія	часто
Судинні розлади	Гіпертонія	дуже часто
	Припливи	часто
	Холодність кінцівок, флебіт	нечасто



Таблиця 1		
Частота побічних реакцій (ПР) у клінічних випробуваннях препарату КЮВІГ		
Клас систем та органів за класифікацією MedDRA	Побічна реакція	Частота
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудей і середостіння	Кашель, ринорея, астма, закладеність носа, орофарингеальний біль, задишка	часто
	Орофарингеальний набряк	нечасто
Шлунково-кишкові розлади	Нудота	дуже часто
	Діарея, блювання, біль у животі, диспепсія	часто
	Здуття живота	нечасто
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання	дуже часто
	Травма шкіри, свербіж, кропив'янка, дерматит, еритема	часто
	Ангіоневротичний набряк, гостра кропив'янка, холодний піт, реакція світлочутливості, нічна пітливість, гіпергідроз	нечасто
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Біль у спині, артралгія, біль у кінцівках, міалгія, м'язові спазми, м'язова слабкість	часто
	М'язове посмикування	нечасто
Порушення з боку нирок і сечовідних шляхів	Протеїнурія	нечасто
Загальні розлади та ураження в місці введення	Реакції у місці введення (наприклад біль/ набряк/реакція/свербіж у місці інфузії), пірексія, втома	дуже часто
	Остуда, набряк, грипоподібні стани, дискомфорт у грудях, біль у грудях, астения, нездужання, м'язова ригідність	часто
	Здавленість в грудях, відчуття жару, відчуття печіння, набряк	нечасто
Лабораторні дослідження	Підвищений рівень холестерину в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень сечовини в крові, знижений рівень лейкоцитів у крові, підвищений рівень аланінамінотрансферази, знижене гематокритне число, знижений рівень еритроцитів у крові, підвищена частота дихання	нечасто

Таблиця 2		
Побічні реакції (ПР), зареєстровані протягом післяреєстраційного періоду		
Клас систем та органів за класифікацією MedDRA	Побічна реакція	Частота
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гемоліз	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Анафілактичний шок	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Транзиторний ішемічний напад, гостре порушення мозкового кровообігу	Невідомо
Серцеві розлади	Інфаркт міокарду	Невідомо
Судинні розлади	Гіпотонія, тромбоз глибоких вен	Невідомо
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудей і середостіння	Легенева емболія, набряк легень	Невідомо
Лабораторні дослідження	Позитивний результат прямого тесту Кумбса, знижене насичення киснем	Невідомо
Травми, отруєння та ускладнення внаслідок проведення процедури введення	Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень	Невідомо



Опис окремих побічних реакцій

М'язове посмикування і слабкість спостерігалися лише у пацієнтів з БМН.

Пацієнти педіатричного профілю

Частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей – такі ж, як і у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що спостерігаються протягом періоду після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати спостерігати за співвідношенням між користю та ризиком від застосування лікарського засобу. Фахівців у сфері охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлення.

Інформацію стосовно безпеки в контексті загрози від збудників інфекцій див. у розділі 4.4.

4.9. Передозування.

Передозування може призводити до перенасиченості рідиною та гіперв'язкості, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком, включаючи пацієнтів похилого віку або пацієнтів з порушенням функції серця або нирок.

Пацієнти педіатричного профілю

Особливо уразливими до об'ємного перевантаження можуть бути молодші діти – віком до 5 років. Внаслідок цього, дозу для пацієнтів цієї когорти треба розраховувати особливо ретельно. Крім того, особливо високим є ризик у дітей із синдромом Кавасакі внаслідок наявності основної патології – порушеної серцевої функції, у зв'язку з чим у таких випадках дозу і швидкість введення препарату треба ретельно контролювати.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинаміка.

Фармакотерапевтична група. Імунна сироватка та імуноглобуліни: імуноглобуліни людини нормальні, для внутрішньовенного введення. Код АТХ: J06BA02.

Імуноглобулін людини нормальний містить, головним чином, імуноглобулін G (IgG) з широким спектром антитіл до збудників інфекцій.

Нормальний імуноглобулін людини містить антитіла IgG, що присутні в організмі більшості здорових людей. Зазвичай він виготовляється з пулу плазми, отриманого не менш ніж від 1000 порцій донорської крові. Розподіл підкласів імуноглобуліну G збігається з таким розподілом у природній плазмі крові людини. Відповідні дози цього лікарського засобу здатні підвищити аномально низький вміст імуноглобуліну G до нормального рівня.

Механізм дії при показаннях, за виключенням замісної терапії, вивчений не повністю, але передбачає імуномодуляторну дію.

Пацієнти педіатричного профілю

Теоретичних або фактичних відмінностей дії імуноглобулінів у дітей та дорослих немає.



5.2. Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення нормальний імуноглобулін людини стає одразу і повністю біодоступним у системі кровообігу реципієнта. Він відносно швидко розподіляється між плазмою і позасудинною рідиною; приблизно через 3-5 днів після його введення досягається стан рівноваги його вмісту між внутрішньосудинним і позасудинним простором.

Фармакокінетичні параметри препарату КЮВІГ були визначені в двох клінічних дослідженнях у пацієнтів, хворих на первинний імунодефіцит (ПІД), що були проведені в Європі і США. Разом у цих дослідженнях брало участь 83 особи віком принаймні 2 роки, які отримували дози 300-600 мг/кг маси тіла кожні 21-28 днів протягом 6-12 місяців. Медіанний період напіввиведення IgG після введення препарату КЮВІГ становив 32,5 днів. Цей період напіввиведення у різних пацієнтів може бути різним, особливо у хворих на первинний імунодефіцит. Фармакокінетичні параметри препарату зведені нижче у таблиці. Всі параметри були проаналізовані окремо для трьох вікових груп: діти (до 12 років, $n = 5$), підлітки (13-17 років, $n = 10$) і дорослі (старше 18 років, $n = 64$). Отримані в цих дослідженнях дані є порівняльними із параметрами, про які повідомлялося для інших імуноглобулінів людини.

Стислий виклад фармакокінетичних параметрів препарату КЮВІГ						
Параметр	Діти (≤ 12 років)		Підлітки (13-17 років)		Дорослі (≥ 18 років)	
	Медіана	ДІ* 95%	Медіана	ДІ 95%	Медіана	ДІ 95%
Кінцевий період напіввиведення (днів)	41,3	20,2-86,8	45,1	27,3-89,3	31,9	29,6-36,1
C_{\min} (мг/дл)/(мг/кг) (мінімальна)	2,28	1,72-2,74	2,25	1,98-2,64	2,24	1,92-2,43
C_{\max} (мг/дл)/(мг/кг) (максимальна)	4,44	3,30-4,90	4,43	3,78-5,16	4,50	3,99-4,78
Ступень визначення <i>in-vivo</i> (%)	121	87-137	99	75-121	104	96-114
Приріст вилучення (мг/дл)/(мг/кг)	2,26	1,70-2,60	2,09	1,78-2,65	2,17	1,99-2,44
$AUC_{0-21 \text{ днів}}$ (г•год/дл) (площа під кривою)	1,49	1,34-1,81	1,67	1,45-2,19	1,62	1,50-1,78

* ДІ – довірчий інтервал

IgG та комплекси IgG розпадаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

5.3. Результати доклінічних досліджень щодо безпеки.

Імуноглобуліни є нормальною складовою організму людини.

Безпека застосування препарату КЮВІГ була продемонстрована у декількох неклінічних дослідженнях. Результати неклінічних випробувань на основі традиційних досліджень фармакологічної безпеки і токсичності засвідчили відсутність особливого ризику для людей.

Дослідження на тваринах щодо токсичності, генотоксичності та токсичності для репродуктивної системи при повторному введенні препарату є недоцільними через індукцію і пригнічення внаслідок утворення антитіл до гетерологічних білків. Оскільки клінічний досвід не надає жодних свідчень щодо канцерогенності імуноглобулінів, експериментальні дослідження на гетерогенних видах не проводилися.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Допоміжні речовини.

Гліцин
Вода для ін'єкцій



6.2. Несумісність.

Цей препарат не можна застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, за виключенням тих, що зазначені у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності.

2 роки.

Якщо необхідне розведення до менших концентрацій, рекомендується використовувати препарат одразу після його розведення. Була продемонстрована стабільність препарату КЮВІГ при його використанні протягом 21 доби при температурі від 2 до 8°C, а також від 28 до 30°C, після його розведення 5%-ним розчином глюкози до кінцевої концентрації імуноглобуліну 50 мг/мл (5%). Однак у цих дослідженнях не розглядалися питання мікробного забруднення і безпеки.

6.4. Особливі заходи безпеки при зберіганні.

Не зберігати при температурі понад 25°C.

Не заморожувати.

Для захисту від світла зберігайте флакон у зовнішній картонній коробці.

Умови зберігання лікарського засобу після його розведення див. у розділі 6.3.

6.5. Упаковка та її вміст.

10, 25, 50, 100, 200 або 300 мл розчину у флаконі (зі скла типу I) із пробкою (з бромбутилового каучуку).

Вміст упаковки: 1 флакон.

Не усі розміри упаковок можуть надходити у продаж.

6.6. Особливі заходи безпеки при утилізації та інших операціях.

Перед застосуванням лікарський засіб необхідно нагріти до кімнатної температури або до температури тіла.

Якщо необхідно здійснити розведення, рекомендується використовувати розчин глюкози концентрації 5%. Для отримання розчину імуноглобуліну концентрації 50 мг/мл (5%) препарат КЮВІГ 100 мг/мл (10%) слід розвести рівним об'ємом розчину глюкози. При розведенні рекомендується звести до мінімуму ризик мікробного забруднення.

Перед застосуванням препарат слід візуально обстежити на предмет наявності в ньому твердих включень і знебарвлення. Розчин повинен бути прозорим або трохи опалесцюючим, безбарвним або блідо-жовтого кольору. Розчини, що є мутними або містять осад, використовувати не можна.

Препарат КЮВІГ слід застосовувати лише шляхом внутрішньовенного введення. Інші шляхи застосування препарату не вивчалися.

Будь-які залишки невикористаного лікарського засобу або його відходи слід утилізувати за місцевими правилами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Бакстер АГ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень, Австрія
(Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna, Austria)



8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 19 січня 2006 року.

Дата останнього поновлення реєстрації: 6 грудня 2010 року.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

З детальною інформацією про цей лікарський засіб можна ознайомитися на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів за такою адресою: <http://www.ema.europa.eu/>.



ДОДАТОК II

- A. ВИРОБНИКИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ ТА ВИРОБНИК, ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ЗА ВИПУСК СЕРІЙ.
- B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ.
- C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ ЗГІДНО З РЕЄСТРАЦІЙНИМ ПОСВІДЧЕННЯМ.
- D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ У КОНТЕКСТІ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
- E. ОСОБЛИВЕ ЗОБОВ'ЯЗАННЯ ЩОДО ВЖИТТЯ ЗАХОДІВ ПРОТЯГОМ ПЕРІОДУ ПІСЛЯ РЕЄСТРАЦІЇ ДЛЯ УМОВНОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ВИДАНОГО ЗА ВИКЛЮЧНИМИ ОБСТАВИНАМИ



A. ВИРОБНИКИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ ТА ВИРОБНИК, ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ЗА ВИПУСК СЕРІЙ.

Назва та адреса виробників біологічно активної субстанції

Баксалта Бельджіум Меньюфекчуринг СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxalta Belgium Manufacturing SA Boulevard René Branquart 80 B-7860 Lessines Belgium)

Назва та адреса виробників, які відповідають за випуск серій

Баксалта Бельджіум Меньюфекчуринг СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxalta Belgium Manufacturing SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

Бакстер СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxter SA, Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)

На надрукованій листівці-інформації про лікарський засіб повинна бути зазначена назва й адреса виробника, який відповідає за випуск відповідної серії.

B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ.

Лікарський засіб, що відпускається за рецептом.

• **Офіційний випуск серії**

Згідно зі Статтею 114 Директиви 2001/83/ЄС, офіційний випуск серії буде здійснюватися державною лабораторією або призначеною для такої мети лабораторією.

C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ ЗГІДНО З РЕЄСТРАЦІЙНИМ ПОСВІДЧЕННЯМ.

• **Регулярно оновлювані звіти з безпеки**

Вимоги щодо подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки для цього лікарського засобу викладені у переліку дат першої реєстрації препаратів у ЄС (англ. "Union reference dates", скор. "EURD list") згідно зі Статтею 107с(7) Директиви 2001/83/ЄС та у будь-якій наступній оновленій інформації, розміщеній на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів.

D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ У КОНТЕКСТІ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

• **План управління ризиком (ПУР)**

Власник реєстраційного посвідчення здійснюватиме необхідні заходи і процедури з фармаконагляду, що описані у затвердженому ПУР, наведеному у Модулі 1.8.2 Реєстраційного посвідчення та у будь-яких наступних затверджених оновлених версіях ПУР.



Оновлений ПУР необхідно подавати:

- на запит Європейського агентства з лікарських засобів;
- завжди при зміні системи управління ризиком, особливо внаслідок отримання нової інформації, яка може спричинити суттєву зміну співвідношення між користю та ризиком, або в результаті досягнення важливих вирішальних етапів (з фармаконагляду або мінімізації ризику).

- Додаткові заходи з мінімізації ризику

Не є застосовним.

- Зобов'язання вжити заходи у післяреєстраційний період

Не є застосовним.

Е. ОСОБЛИВЕ ЗОБОВ'ЯЗАННЯ ЩОДО ВЖИТТЯ ЗАХОДІВ ПРОТЯГОМ ПЕРІОДУ ПІСЛЯ РЕЄСТРАЦІЇ ДЛЯ УМОВНОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ВИДАНОГО ЗА ВИКЛЮЧНИМИ ОБСТАВИНАМИ.

Не є застосовним.



ДОДАТОК III
МАРКУВАННЯ ТА ЛИСТІВКА-ВКЛАДИШ



А. МАРКУВАННЯ



**ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ВТОРИННІЙ (ЗОВНІШНІЙ) УПАКОВЦІ
ЗОВНІШНЯ КАРТОННА КОРОБКА (1 Г, 2,5 Г, 5 Г, 10 Г, 20 Г ТА 30 Г)**

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КІОВІГ (КІОВІГ) 100 мг/мл розчин для інфузій
Імуноглобулін людини нормальний

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Білок людського походження: 100 мг/мл, принаймні 98% імуноглобуліну G (IgG).
Максимальний вміст імуноглобуліну A (IgA): 140 мікрограм на один мілілітр.

- 1 г / 10 мл
- 2,5 г / 25 мл
- 5 г / 50 мл
- 10 г / 100 мл
- 20 г / 200 мл
- 30 г / 300 мл

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Гліцин
Вода для ін'єкцій

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Розчин для інфузій (10%)
1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Для внутрішньовенного введення.
Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.

**6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА
ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ**

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для дітей місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ

8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):



9. ОСОБЛИВИ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Не зберігати при температурі понад 25°C.

Не заморожувати.

Для захисту від світла зберігати флакон у зовнішній картонній коробці.

10. ОСОБЛИВИ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ**11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Бакстер АГ

Індустріштрассе 67

A-1221 Відень, Австрія

(Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/05/329/001 1 г / 10 мл

EU/1/05/329/002 2,5 г / 25 мл

EU/1/05/329/003 5 г / 50 мл

EU/1/05/329/004 10 г / 100 ml

EU/1/05/329/005 20 г / 200 мл

EU/1/05/329/006 30 г / 300 мл

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ

Лікарський засіб, що відпускається за рецептом.

15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ**16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ**

КЮВІГ



ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ПЕРВИННІЙ (ВНУТРІШНІЙ) УПАКОВЦІ ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ (5 Г, 10 Г, 20 Г та 30 Г)

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КІОВІГ 100 мг/мл розчин для інфузій
Імуноглобулін людини нормальний

2. КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

Білок людського походження, 100 мг, принаймні 98% імуноглобуліну G (IgG).

Максимальний вміст імуноглобуліну A (IgA): 140 мікрограм на один мілілітр.

- 5 г / 50 мл
- 10 г / 100 мл
- 20 г / 200 мл
- 30 г / 300 мл

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Гліцин
Вода для ін'єкцій

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ВМІСТ УПАКОВКИ

Розчин для інфузій (10%)
1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

Для внутрішньовенного введення.
Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.

6. ОСОБЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРЕБА ЗБЕРІГАТИ ПОЗА ПОЛЕМ ЗОРУ ДІТЕЙ ТА У НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати поза полем зору дітей та у недоступному для дітей місці.

7. ІНШЕ(-І) ОСОБЛИВЕ(-І) ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ

8. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):



9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Не зберігати при температурі понад 25°C.
Не заморожувати.
Для захисту від світла зберігати флакон у зовнішній картонній коробці.

10. ОСОБЛИВІ ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ДЛЯ УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ЇХ ВІДХОДІВ, ЗА НЕОБХІДНОСТІ

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Бакстер АГ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень, Австрія
(Baxter AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna, Austria)

12. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/05/329/003 5 г / 50 мл
EU/1/05/329/004 10 г / 100 ml
EU/1/05/329/005 20 г / 200 мл
EU/1/05/329/006 30 г / 300 мл

13. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

14. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПОСТАЧАННЯ

Лікарський засіб, що відпускається за рецептом.

15. ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МАРКУВАННЯ ШРИФТОМ БРАЙЛЯ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ПЕРВИННІЙ УПАКОВЦІ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ
ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ (1 Г)

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

КІОВІГ 100 мг/мл розчин для інфузій
Імуноглобулін людини нормальний
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

1 г / 10 мл

6. ІНШЕ



МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, ЩО ПОВИННА БУТИ НАВЕДЕНА НА ПЕРВИННІЙ УПАКОВЦІ НЕВЕЛИКОГО РОЗМІРУ

ЕТИКЕТКА ФЛАКОНУ (2,5 Г)

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ЗАСТОСУВАННЯ

КІОВІГ 100 мг/мл розчин для інфузій
Імуноглобулін людини нормальний
Для внутрішньовенного введення

2. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.

3. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

EXP (придатний до):

4. НОМЕР СЕРІЇ

Серія:

5. ВМІСТ МАСИ, ОБ'ЄМУ АБО ОДИНИЦЬ

2,5 г / 25 мл

6. ІНШЕ

Не зберігати при температурі понад 25°C.
Не заморожувати.
Для захисту від світла зберігати флакон у зовнішній картонній коробці.



В. ЛИСТІВКА-ВКЛАДИШ

Листівка-вкладиш: інформація для користувача

КІОВІГ 100 мг/мл розчин для інфузій Імуноглобулін людини нормальний

Перед тим, як розпочати прийом цього лікарського засобу, уважно прочитайте повністю цю листівку-вкладиш, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Збережіть цю листівку-вкладиш. Вам може знадобитися знову її перечитати.
- Якщо у Вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей лікарський засіб був призначений лікарем лише персонально Вам. Не передавайте його іншим людям. Він може зашкодити їм, навіть якщо ваші ознаки захворювання є однаковими.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це стосується й будь-яких інших можливих побічних ефектів, що не увійшли до переліку в цій листівці-вкладиші. Див. розділ 4.

Про що йдеться у цій листівці-вкладиші

1. Що таке КІОВІГ і для чого він застосовується.
2. Що Вам потрібно знати перед тим, як приймати КІОВІГ.
3. Як приймати КІОВІГ.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати КІОВІГ.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке КІОВІГ і для чого він застосовується.

КІОВІГ належить до класу лікарських засобів, що зветься імуноглобуліни. Ці ліки містять антитіла людини, що присутні також у Вашій крові. Антитіла допомагають Вашому організму боротися з інфекціями. Такі лікарські засоби, як препарат КІОВІГ, застосовуються у пацієнтів, в крові яких бракує антитіл і яким притаманна схильність до частих інфекцій. Вони застосовуються також у пацієнтів, які потребують додаткових антитіл для лікування деяких запальних захворювань (автоімунних захворювань).

КІОВІГ застосовується у таких випадках:

Для лікування пацієнтів, яким бракує антитіл (тобто в якості замісної терапії). Існує п'ять категорій таких пацієнтів:

1. Пацієнти із вродженим браком синтезу антитіл (первинні синдроми імунодефіциту).
2. Пацієнти з раком крові (хронічною лімфоцитарною лейкемією), що призводить до недостатності синтезу антитіл і рецидиву інфекцій, коли застосування профілактичних антибіотиків не є ефективним.
3. Пацієнти з раком кісткового мозку (множинною мієломою) та недостатністю синтезу антитіл з рецидивами інфекцій, у яких імунізація вакциною проти певних бактерій (пневмококу) виявилася не ефективною.
4. Діти та підлітки (віком від 0 до 18 років) зі СНІД від народження та з рецидивами бактеріальних інфекцій.
5. Пацієнти з низьким рівнем синтезу антитіл після трансплантації клітин кісткового мозку від іншої особи.

Для лікування пацієнтів із деякими запальними захворюваннями (імуномодуляція). Існує чотири категорії таких пацієнтів:

1. Пацієнти з недостатньою кількістю тромбоцитів у крові (первинна імуна тромбоцитопенія, ПІТ) та пацієнти з високим ризиком кровотечі або пацієнти, яким у найближчому майбутньому здійснюватиметься оперативне втручання.
2. Пацієнти з таким захворюванням, що пов'язане з розвитком множинного запального ураження нервів по всьому організму (синдром Г'їєна-Барре).



- 3. Пацієнти із захворюванням, що спричиняє множинне запалення декількох органів (хвороба Кавасакі).
- 4. Пацієнти, які страждають від рідкісної патології, що характеризується повільно прогресуючим розвитком асиметричної слабкості кінцівок без втрати чутливості (багатофокальна моторна нейропатія, скор. "БМН").

2. Що Вам потрібно знати перед тим, як приймати КЮВІГ.

Не приймайте КЮВІГ:

якщо у Вас є алергія до імуноглобулінів або до будь-яких інших інгредієнтів цього лікарського засобу (що перелічені в розділі 6).

Наприклад, якщо у Вас дефіцит імуноглобуліну А, то у Вас в крові можуть бути присутні антитіла до імуноглобуліну А. Позаяк КЮВІГ містить сліди імуноглобуліну А (менш ніж 0,14 мг/мл), у Вас може виникнути алергічна реакція.

Застереження і заходи безпеки

Перед тим, як приймати КЮВІГ, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

Як довго треба здійснювати спостереження в ході інфузії

- Протягом інфузії препарату КЮВІГ за Вами буде здійснюватися уважне спостереження для того, щоб переконатися, що у Вас не виникає побічних реакцій. Ваш лікар буде слідкувати за тим, щоб швидкість інфузії КЮВІГ підходила Вам.
- Якщо КЮВІГ вводиться з високою швидкістю, якщо Ви страждаєте від захворювання, що характеризуються низькими рівнями антитіл у крові (гіпо- або агаммаглобулінемія), якщо Ви раніше не лікувалися цим лікарським засобом або якщо пройшло багато часу (наприклад, декілька тижнів) з того моменту, коли Ви його отримували останній раз, ризик розвитку побічних ефектів у Вас може бути більш високим. У таких випадках за Вами буде здійснюватися уважне спостереження в ході інфузії та протягом однієї години після її закінчення.
- Якщо раніше Ви вже приймали препарат КЮВІГ і проходили процедуру лікування нещодавно, за Вами буде здійснюватися спостереження лише в ході та протягом принаймні 20-ти хвилин після закінчення інфузії.

Коли треба уповільнити або припинити інфузію

В рідких випадках Ваш організм, можливо, раніше реагував на певні антитіла і тому буде виявляти чутливість до таких лікарських засобів, що містять антитіла. Це може траплятися, особливо якщо у Вас є дефіцит імуноглобуліну А. У таких рідких випадках у Вас можуть розвинутися алергічні реакції, такі як раптове зниження артеріального тиску або шок, навіть якщо в минулому Ви вже лікувалися препаратами, що містять антитіла.

Якщо у Вас виникає реакція в ході інфузії препарату КЮВІГ, негайно повідомте про це свого лікаря. В залежності від рішення Вашого лікаря, може бути сповільнена швидкість інфузії або інфузія може бути повністю припинена.

Особливі групи пацієнтів

- Ваш лікар вживатиме спеціальних заходів, якщо у Вас надлишкова вага, якщо Ви похилого віку, страждаєте від діабету чи від високого артеріального тиску, зменшеного об'єму крові (гіповолемія) або маєте проблеми з кров'яними судинами (судинні захворювання). При таких захворюваннях імуноглобуліни здатні підвищувати ризик виникнення інфаркту серця, інсульту, легеневої емболії або тромбозу глибоких вен, хоча й у дуже рідких випадках. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас є діабет. Не зважаючи на те, що КЮВІГ не містить цукру, він може розводитися спеціальним цукровим розчином (5%-ною глюкозою), що може подіяти на рівень цукру у Вас в крові.
- Крім того, Ваш лікар вживатиме спеціальних заходів, якщо у Вас зараз є або були в минулому проблеми з нирками або якщо Ви приймаєте лікарські засоби, що можуть зашкодити Вашим ниркам (лікарські засоби нефротоксичної дії), позаяк у таких випадках існує шанс (хоча й дуже малий) розвитку гострої ниркової недостатності. Будь ласка, повідомте свого лікаря, якщо у Вас є захворювання нирок. Ваш лікар підбере для Вас належний внутрішньовенний імуноглобулін.



Інформація про вихідний матеріал виготовлення препарату КІОВІГ

КІОВІГ виготовлений з плазми людини (рідинна частина крові). Коли лікарські засоби виготовлені з крові або плазми крові людини, вживається низка заходів, спрямованих на запобігання передачі інфекцій пацієнтам. Такі заходи включають ретельний відбір донорів крові та плазми для виключення тих, у кого є ризик бути носієм інфекцій, а також контроль кожної донорської порції та пулів плазми для виявлення ознак присутності вірусів/інфекцій. Виробники таких препаратів також вживають заходів в процесі обробки крові або плазми, що призначені для інактивації або видалення вірусів. Незважаючи на ці заходи, не можна повністю виключити можливість передачі збудників інфекцій при введенні лікарських засобів, що виготовлені з крові або плазми людини. Це стосується також і будь-яких невідомих чи нових вірусів або інших типів інфекцій.

Заходи, що вживаються в ході виробництва препарату КІОВІГ, вважаються ефективними стосовно вірусів в оболонці, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В та вірус гепатиту С, а також для вірусів без оболонки – вірусу гепатиту А та парвовірусу В19. КІОВІГ містить також деякі антитіла, що здатні запобігати інфікуванню вірусом гепатиту А та парвовірусом В19.

Інші лікарські засоби та КІОВІГ

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали чи збираєтесь приймати будь-які інші ліки.

Якщо протягом останнього періоду від шести тижнів до трьох місяців Ви отримали щеплення, інфузія імуноглобулінів, таких як КІОВІГ, може знизити ефективність деяких вакцин з живих вірусів, таких як кір, краснуха, епідемічний паротит і вітряна віспа. Внаслідок цього, після отримання лікування імуноглобулінами Вам може знадобитися зачекати до 3-х місяців перед тим, як проходити щеплення призначеною Вам вакциною з живих ослаблених вірусів. А перед тим, як проходити щеплення проти кору, Вам може знадобитися зачекати до одного року після лікування імуноглобулінами.

Вплив на результати лабораторного аналізу крові

КІОВІГ містить широке різноманіття різних антитіл, деякі з яких здатні впливати на результати лабораторного аналізу крові. Якщо після прийому КІОВІГ Вам призначено зробити аналіз крові, будь ласка, повідомте особу, яка бере у Вас кров, або свого лікаря про те, що Ви прийняли цей препарат.

Вагітність, годування груддю та фертильність

- Якщо Ви вагітні чи годуете груддю або вважаєте, що Ви вагітні, чи збираєтесь завести дитину, порадьтесь зі своїм лікарем або фармацевтом перед тим, як приймати цей препарат.
- Клінічні дослідження застосування препарату КІОВІГ у вагітних жінок або у жінок, які годують груддю, не проводилися. Разом з тим, препарати, що містять антитіла, застосовувалися у вагітних жінок або у жінок, які годують груддю, і це засвідчило відсутність можливості їх шкідливої дії на перебіг вагітності або на дитину.
- Якщо Ви годуете груддю і приймаєте КІОВІГ, антитіла у складі цього препарату можуть виявлятися також і у грудному молоці. Тому Ваша дитина може бути захищеною від деяких інфекцій.

Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

Протягом періоду лікування препаратом КІОВІГ у пацієнтів можуть виникати побічні реакції (такі як запаморочення або нудота), що може впливати на їхню здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо таке трапляється, Вам слід зачекати до зникнення таких реакцій.

3. Як приймати КІОВІГ.

КІОВІГ призначений для внутрішньовенного застосування (інфузією у вену). Він вводиться Вам Вашим лікарем або медсестрою. Доза і частота інфузії буде різною, в залежності від Вашого стану і маси Вашого тіла.



На початку інфузії Ви отримуватиме КЮВІГ при повільній швидкості введення. В залежності від того, наскільки добре Ви почуваетесь, Ваш лікар може з часом поступово підвищувати швидкість інфузії.

Застосування у дітей та підлітків

Показання, доза і частота інфузій для дітей та підлітків (віком 0-18 років) – такі ж, як і для дорослих.

Якщо Ви приймаєте КЮВІГ у більшій, ніж потрібно, кількості

Якщо Ви приймаєте КЮВІГ у більшій, ніж потрібно, кількості, Ваша кров може стати надто густою (гіперв'язкою). Це може трапитися особливо якщо Ви є пацієнтом групи ризику, тобто відноситеся до категорії пацієнтів похилого віку або пацієнтів з проблемами з нирками. Пам'ятайте про необхідність споживання достатньої кількості рідини, щоб запобігти дегідратації, та повідомте свого лікаря, якщо у Вас є проблеми зі здоров'ям.

4. Можливі побічні ефекти

Подібно усім лікам, цей препарат може спричиняти виникнення побічних ефектів, хоча й не у кожного пацієнта. Деякі побічні ефекти, такі як головний біль або припливи, можна послабити шляхом уповільнення швидкості інфузії.

Нижче наведено перелік побічних ефектів, що були зареєстровані при застосуванні КЮВІГ:

- Дуже часті побічні ефекти (можуть виникати більш ніж у однієї людини з десяти): головний біль, високий артеріальний тиск, нудота, висипання, реакції в місці введення (такі як біль та набряк або інші реакції в місці інфузії), жар, втома.
- Часті побічні ефекти (можуть виникати у до однієї людини з десяти): бронхіт, звичайна застуда, низьке число еритроцитів у крові, припухлість лімфатичних вузлів, знижений апетит, розлади сну, тривога, запаморочення, мігрень, оніміння або поколювання шкіри або кінцівок, зниження тактильного відчуття, запалення очей, прискорене серцебиття, припливи, кашель, нежить, хронічний кашель або дихання з присвистом (астма), закладений ніс, біль у горлі, задишка, діарея, блювання, біль у животі, розлад травлення, крововилив, свербіж та кропивниця, дерматит, почервоніння шкіри, біль у спині, біль у суглобах, біль в руках або ногах, біль у м'язах, м'язові судороги, м'язова слабкість, остуда, накопичення рідини під шкірою, грипоподібний стан, біль або дискомфорт у грудях, брак сили або відчуття слабкості, нездужання, трясучий озноб.
- Нечасті побічні ефекти (можуть виникати у до однієї людини зі ста): хронічна інфекція носа, грибкові інфекції, різні інфекції (носа та горла, нирок або сечового міхура), асептичне запалення оболонки головного мозку, серйозні алергічні реакції, розлади щитовидної залози, посилена реакція на подразники, порушення пам'яті, утруднення мовлення, незвичний смак у роті, порушення рівноваги, мимовільне тремтіння, біль в очах або набряк очей, вертиго, рідина у середньому вусі, холодність кінцівок, запалення вен, набряк вух та горла, здуття живота, швидкий набряк шкіри, гостре запалення шкіри, холодний піт, посилена реакція шкіри на сонячне світло, посилене потіння також протягом сну, м'язове посмикування, підвищений рівень сироваткового білку у сечі, здавленість в грудях, відчуття жару, відчуття печіння, набряк, прискорене дихання, зміни показників аналізу крові.
- Частота невідома (на основі наявних даних частоту оцінити неможливо): руйнування червоних кров'яних тілець, загрозливий для життя алергічний шок, транзиторний інсульт, інсульт, низький артеріальний тиск, серцевий напад, тромб у великій вені, тромб у великій легеневій артерії, накопичення рідини у легенях, позитивний результат тесту Кумбса, знижене насичення крові киснем, синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень.



Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри. Це стосується і будь-яких можливих побічних ефектів, що не перелічені у цій листівці. Ви можете також повідомити про побічні ефекти безпосереднім чином через національну систему повідомлення. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете сприяти наданню більш повної інформації щодо безпеки цього лікарського засобу.

5. Як зберігати КІОВІГ

- Зберігайте цей лікарський засіб поза полем зору дітей та у недоступному для дітей місці.
- Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, що надрукований на етикетці та картонній коробці після слів "EXP (придатний до)". Дата терміну придатності є останнім днем зазначеного місяця.
- Не використовуйте цей лікарський засіб, якщо Ви помітили в ньому тверді включення або знебарвлення.
- Не зберігайте при температурі понад 25°C.
- Не заморожуйте.
- Для захисту від світла зберігайте флакон у зовнішній картонній коробці.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить КІОВІГ

- Діючою речовиною препарату КІОВІГ є нормальний імуноглобулін людини.
- 1 мл препарату КІОВІГ містить 100 мг білка людського походження, у складі якого міститься принаймні 98% імуноглобуліну G (IgG).
- Іншими інгредієнтами (допоміжними речовинами) препарату є гліцин і вода для ін'єкцій.

Як виглядає КІОВІГ та вміст упаковки

КІОВІГ є розчином для інфузій у флаконах по 10, 25, 50, 100, 200 або 300 мл. Розчин є прозорим або трохи опалесцюючим та безбарвним або блідо-жовтого кольору.

Не усі розміри упаковок можуть надходити у продаж.

Власник реєстраційного посвідчення

Бакстер АГ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень, Австрія
(Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Vienna, Austria)

Виробник

Баксалта Бельджіум Меньюфекчуринг СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxalta Belgium Manufacturing SA, Boulevard Renй Branquart, 80, B-7860 Lessines, Belgium)

Бакстер СА
бульвар Рене Бранкар 80
В-7860 Лессін
Бельгія
(Baxter SA, Boulevard Renй Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium)



За будь-якою інформацією стосовно цього препарату, будь ласка, звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

Бельгія

Баксалта Бельджіум СПРЛ
(Baxalta Belgium SPRL)
Тел.: +32 2 892 62 00

Болгарія

Баксалта Булгарія ЄООД
(Баксалта България ЕООД)
Тел.: + 359 2 9808482

Чеська Республіка

Баксалта Чек спол.с р.о.
(Baxalta Czech spol.s r.o.)
Тел.: +420 225379700

Данія

Баксалта Денмарк А/С
(Baxalta Denmark A/S)
Тf.: +45 32 70 12 00

Німеччина

Баксалта Дойчленд ГмбХ
(Baxalta Deutschland GmbH)
Тел.: +49 89 262077-011

Естонія

ОУ Баксалта Естонія
(OÜ Baxalta Estonia)
Тел.: +372 6 515 140

Греція

Баксалта Хеллас
(Baxalta Hellas)
Тел.: +30 210 27 80 000

Іспанія

Баксалта Спейн С.Л.
(Baxalta Spain S.L.)
Тел.: +34 91 790 42 22

Франція

Баксалта Франс САС
(Baxalta France SAS)
Тел.: +33 1 70 96 06 00

Хорватія

Баксалта д.о.о.
(Baxalta d.o.o.)
Тел.: +386 1 420 1680

Ірландія

Баксалта ЮКей Лімітед
(Baxalta UK Limited)
Тел.: +44 1 635 798 777

Ісландія

Айсфарма хф.
(Iserpharma hf.)
Тел.: + 354-540-8000

Литва

ЮЕйБі Баксалта Літвенія
(UAB Baxalta Lithuania)
Тел.: +370 852102822

Люксембург

Баксалта Бельджіум СПРЛ
(Baxalta Belgium SPRL)
Тел.: +32 2 892 62 00

Угорщина

Баксалта Хангері Кфт
(Baxalta Hungary Kft)
Тел.: +36 1 202 1981

Мальта

Баксалта ЮКей Лімітед
(Baxalta UK Limited)
Тел.: +44 1 635 798 777

Нідерланди

Баксалта Незерлендз Б.В.
(Baxalta Netherlands B.V.)
Тел.: +31 30 799 27 77

Норвегія

Баксалта Норвей АС
(Baxalta Norway AS)
Тел.: +47 22 585 000

Австрія

Баксалта Остерайх ГмбХ
(Baxalta Österreich GmbH)
Тел.: +43 (0) 1 20 100 0

Польща

Баксалта Поленд Сп. з о.о.
(Baxalta Poland Sp. z o.o.)
Тел.: +48 22 223 03 00

Португалія

Баксалта Португал, Юніпессол, Лда.
(Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.)
Тел.: +351 21 122 03 00

Румунія

Баксалта С.Р.Л.
(Baxalta S.R.L.)
Тел.: +40 31 860 6200

Словенія

Баксалта д.о.о.
(Baxalta d.o.o.)
Тел.: +386 1 420 1680

Словацька Республіка

Баксалта Словакія с.р.о.
(Baxalta Slovakia s.r.o.)
Тел.: +421 2 3211 5581



Італія

Баксалта Італі С.р.л.
(Baxalta Italy S.r.l.)
Тел.: +39 06 45224 600

Кіпр

Баксалта Хеллас
(Baxalta Hellas)
Тел.: +30 210 27 80 000

Латвія

ЕсАйЕй Бакстер Латвіа
(SIA Baxter Latvia)
Тел.: +371 67784784

Фінляндія

Баксалта Фінленд Ой
(Baxalta Finland Oy)
Тел.: +358 201 478 200

Швеція

Баксалта Сведен АБ
(Baxalta Sweden AB)
Тел.: +46 8 50 53 26 00

Велика Британія

Баксалта ЮКей Лімітед
(Baxalta UK Limited)
Тел.: +44 1 635 798 777

Востаннє ця листівка була переглянута

Інші джерела інформації

З детальною інформацією про цей препарат можна ознайомитися на веб-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів за такою адресою: <http://www.ema.europa.eu/>.

Наведена нижче інформація призначена лише для спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Спосіб застосування

- КІОВІГ необхідно вводити внутрішньовенним чином. Інші шляхи введення не вивчалися.
- КІОВІГ слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії з початковою швидкістю 0,5 мл/кг маси тіла на годину протягом 30 хвилин. Якщо така швидкість переноситься добре, швидкість введення можна поступово підвищувати максимум до 6 мл/кг маси тіла на годину. Клінічні дані, отримані на малочисельній когорті пацієнтів, свідчать також, що дорослі пацієнти з первинним імунодефіцитом можуть переносити швидкість інфузії до 8 мл/кг маси тіла на годину.
- Якщо перед інфузією препарат треба розбавити для отримання менших концентрацій, КІОВІГ можна розвести 5%-м розчином глюкози до отримання кінцевої концентрації 50 мг/мл (5% імуноглобулін).
- У випадку виникнення будь-яких пов'язаних з інфузією небажаних явищ необхідно знизити швидкість інфузії або її припинити.

Особливі заходи безпеки

- У випадку виникнення будь-яких пов'язаних з інфузією небажаних явищ необхідно знизити швидкість інфузії або її припинити.
- Кожного разу при введенні препарату КІОВОГ рекомендується реєструвати назву і номер серії застосованого препарату.

Несумісність

Цей препарат не можна застосовувати разом з іншими лікарськими засобами.

Особливі заходи безпеки при зберіганні

- Після розведення до менших концентрацій рекомендується використати препарат одразу після його розведення. Була продемонстрована стабільність препарату КІОВІГ при його використанні протягом 21 доби при температурі від 2 до 8°C, а також від 28 до 30°C, після його розведення 5%-ним розчином глюкози до кінцевої концентрації 50 мг/мл (5% імуноглобулін). Однак у цих дослідженнях не розглядалися питання мікробного забруднення і безпеки.



Інструкції для роботи та утилізації

- Перед застосуванням лікарський засіб необхідно нагріти до кімнатної температури або температури тіла.
- Перед застосуванням препарат слід візуально обстежити на предмет наявності в ньому твердих включень і знебарвлення. Застосовувати слід лише прозорі або трохи опалесцюючі, безбарвні або блідо-жовтого кольору розчини. Не використовуйте розчини, що містять тверді включення або є знебарвленими.
- Якщо необхідно здійснити розведення, рекомендується використовувати розчин глюкози концентрації 5%. Для отримання розчину імуноглобуліну концентрації 50 мг/мл (5%), препарат КЮВІГ 100 мг/мл (10%) слід розвести рівним об'ємом розчину глюкози. При розведенні рекомендується звести до мінімуму ризик мікробного забруднення.
- Будь-які залишки невикористаного лікарського засобу або його відходи слід утилізувати за місцевими правилами.

Рекомендовані дози

Показання	Доза	Частота введення
Замісна терапія при первинному імунодефіциті	початкова доза: 0,4-0,8 г/кг після цього: 0,2-0,8 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального рівня IgG принаймні 5-6 г/л
Замісна терапія при вторинному імунодефіциті	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального показника IgG принаймні 5-6 г/л
Вроджений СНІД	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні
Гіпогаммаглобулінемія (< 4 г/л) у пацієнтів після алогенної трансплантації кровотворних стовбурових клітин	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні до досягнення мінімального показника IgG понад 5 г/л
Імуномодуляція: Первинна імунна тромбоцитопенія	0,8-1 г/кг або 0,4 г/кг/день	в перший день, можливо з одноразовим повтором протягом 3-х днів протягом 2-5 днів
Синдром Гійєна-Барре	0,4 г/кг/день	протягом 5 днів
Хвороба Кавасакі	1,6-2 г/кг або 2 г/кг	роздільними дозами протягом 2-5 днів одночасно з ацетилсаліциловою кислотою одноразово одночасно з ацетилсаліциловою кислотою
Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)	початкова доза: 2 г/кг підтримуюча доза: 1 г/кг або 2 г/кг	протягом 2-5 днів кожні 2-4 тижні або кожні 4-8 тижнів



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Human normal immunoglobulin (IVIg)

One ml contains:

Human normal immunoglobulin100 mg
(purity of at least 98% IgG)

Each vial of 10 ml contains: 1 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 25 ml contains: 2.5 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 50 ml contains: 5 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 100 ml contains: 10 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 200 ml contains: 20 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 300 ml contains: 30 g of human normal immunoglobulin

Distribution of IgG subclasses (approx. values):

- IgG1 ≥56.9%
- IgG2 ≥26.6%
- IgG3 ≥3.4%
- IgG4 ≥1.7%

The maximum IgA content is 140 micrograms/ml.

Produced from the plasma of human donors.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion

The solution is clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Replacement therapy in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production (see section 4.4).
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation.
- Hypogammaglobulinaemia in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).
- Congenital AIDS and recurrent bacterial infections.



Immunomodulation in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immune thrombocytopenia (ITP), in patients at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count.
- Guillain Barré syndrome.
- Kawasaki disease.
- Multifocal Motor Neuropathy (MMN).

4.2 Posology and method of administration

Replacement therapy should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency.

Posology

The dose and dose regimen is dependent on the indication.

In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response. The following dose regimens are given as a guideline.

Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes

The dose regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l. Three to six months are required after the initiation of therapy for equilibration to occur. The recommended starting dose is 0.4-0.8 g/kg given once, followed by at least 0.2 g/kg given every three to four weeks.

The dose required to achieve a trough level of 5-6 g/l is of the order of 0.2-0.8 g/kg/month. The dose interval when steady state has been reached varies from 3-4 weeks.

Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of infection, it may be necessary to increase the dose and aim for higher trough levels.

Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed; hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation; congenital AIDS and recurrent bacterial infections

The recommended dose is 0.2-0.4 g/kg every three to four weeks.

Hypogammaglobulinaemia in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

The recommended dose is 0.2-0.4 g/kg every three to four weeks. The trough levels should be maintained above 5g/l.

Primary immune thrombocytopenia

There are two alternative treatment schedules:

- 0.8-1g/kg given on day one; this dose may be repeated once within 3 days
- 0.4 g/kg given daily for two to five days.

The treatment can be repeated if relapse occurs.

Guillain Barré syndrome

0.4 g/kg/day over 5 days.



Kawasaki Disease

1.6-2 g/kg should be administered in divided doses over two to five days or 2.0 g/kg as a single dose. Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

Starting dose: 2 g/kg given over 2-5 days.

Maintenance dose: 1 g/kg every 2 to 4 weeks or 2 g/kg every 4 to 8 weeks.

The dose recommendations are summarised in the following table:

Indication	Dose	Frequency of injections
Replacement therapy in primary immunodeficiency	starting dose: 0.4-0.8 g/kg thereafter: 0.2-0.8 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Congenital AIDS	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks
Hypogammaglobulinaemia (<4 g/l) in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level above 5g/l
Immunomodulation:		
Primary immune thrombocytopenia	0.8-1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2-5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	1.6-2 g/kg or 2 g/kg	in divided doses for 2-5 days in association with acetylsalicylic acid in one dose in association with acetylsalicylic acid
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg	given over 2-5 days every 2-4 weeks or every 4-8 weeks

Paediatric population

The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different to that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions.



Method of administration

For intravenous use.

Human normal immunoglobulin should be infused intravenously at an initial rate of 0.5 ml/kg BW/hr for 30 minutes. If well tolerated (see section 4.4), the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 6 ml/kg BW/hr. Clinical data obtained from a limited number of patients also indicate that adult PID patients may tolerate an infusion rate of up to 8 ml/kg BW/hr. For further precautions for use see section 4.4.

If dilution prior to infusion is required, KIOVIG may be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin). For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Any infusion-related adverse events should be treated by lowering infusion rates or by stopping the infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in patients with antibodies against IgA.

4.4 Special warnings and precautions for use

Certain severe adverse reactions may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under section 4.2 must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period.

Certain adverse reactions may occur more frequently

- in case of high rate of infusion
- in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:

- are not sensitive to human normal immunoglobulin by initially injecting the product slowly (0.5 ml/kg BW/hr);
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous infusion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

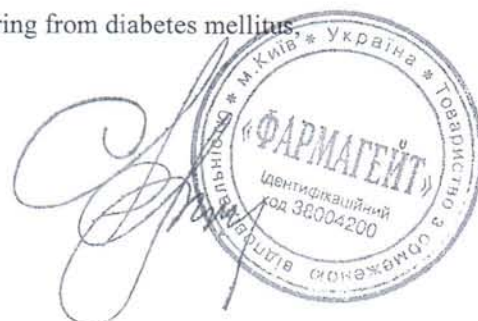
In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

In all patients, IVIg administration requires:

- adequate hydration prior to the initiation of the infusion of IVIg
- monitoring of urine output
- monitoring of serum creatinine levels
- monitoring for signs and symptoms of thrombosis
- assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity
- avoidance of concomitant use of loop diuretics.

If dilution of KIOVIG to lower concentrations is required for patients suffering from diabetes mellitus, the use of 5% glucose solution for dilution may have to be reconsidered.



Hypersensitivity

True hypersensitivity reactions are rare. They can occur in patients with anti-IgA antibodies. IVIg is not indicated in patients with selective IgA deficiency where the IgA deficiency is the only abnormality of concern.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactic reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

Thromboembolism

There is clinical evidence of an association between IVIg administration and thromboembolic events such as myocardial infarction, cerebral vascular accident (including stroke), pulmonary embolism and deep vein thrombosis which is assumed to be related to a relative increase in blood viscosity through the high influx of immunoglobulin in at-risk patients. Caution should be exercised in prescribing and infusion of IVIg in obese patients and in patients with pre-existing risk factors for thrombotic events (such as a history of atherosclerosis, multiple cardiovascular risk factors, advanced age, impaired cardiac output, hypertension, use of estrogens, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, hypercoagulable disorders, patients with prolonged periods of immobilisation, severely hypovolemic patients, patients with diseases which increase blood viscosity, patients with indwelling vascular catheters and patients with high dose and rapid infusion).

Hyperproteinemia, increased serum viscosity and subsequent relative pseudohyponatremia may occur in patients receiving IVIg therapy. This should be taken into account by physicians, since initiation of treatment for true hyponatremia (i.e. decreasing serum free water) in these patients may lead to a further increase in serum viscosity and a possible predisposition to thromboembolic events.

In patients at risk for thromboembolic adverse reactions, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable.

Acute renal failure

Cases of acute renal failure have been reported in patients receiving IVIg therapy. These include acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy and osmotic nephrosis. In most cases, risk factors have been identified, such as pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolemia, overweight, concomitant nephrotoxic medicinal products, age over 65, sepsis, hyperviscosity or paraproteinemia.

In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered. While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVIg products containing various excipients such as sucrose, glucose and maltose, those containing sucrose as a stabilizer accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain these excipients may be considered. KIOVIG does not contain sucrose, maltose or glucose.

In patients at risk for acute renal failure, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

There have been reports of noncardiogenic pulmonary edema (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) in patients administered IVIg (including KIOVIG).



Aseptic meningitis syndrome (AMS)

Aseptic meningitis syndrome has been reported to occur in association with IVIg treatment. Discontinuation of IVIg treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following IVIg treatment. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm³, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL. AMS may occur more frequently in association with high-dose (2 g/kg) IVIg treatment. From post-marketing data with KIOVIG no clear correlation of AMS to higher doses was observed. Higher incidences of AMS were seen in women.

Haemolytic anaemia

IVIg products can contain blood group antibodies that may act as hemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction (Coombs' test) and, rarely, hemolysis. Haemolytic anaemia can develop subsequent to IVIg therapy due to enhanced red blood cells (RBC) sequestration. IVIg recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis. (See section 4.8.)

Interference with serological testing

After infusion of immunoglobulin the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing.

Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell antibodies, for example the direct antiglobulin test (DAT, direct Coombs' test).

Administration of KIOVIG can lead to false positive readings in assays that depend on detection of beta-D-glucans for diagnosis of fungal infections. This may persist during the weeks following infusion of the product.

Transmissible agents

KIOVIG is made from human plasma. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infectious agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or Parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is strongly recommended that every time that KIOVIG is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.



Paediatric population

There are no paediatric specific risks with regard to any of the above adverse events. Paediatric patients may be more susceptible to volume overload (see Section 4.9).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions

Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6 weeks and up to 3 months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella. After administration of this product, an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Dilution of KIOVIG with a 5% glucose solution may result in increased blood glucose levels.

Paediatric population

The listed interactions apply both to adults and children.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials and therefore it should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers. IVIg products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected.

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry.

Fertility

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions associated with KIOVIG. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

Rarely human normal immunoglobulins may cause a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.



Cases of reversible aseptic meningitis and rare cases of transient cutaneous reactions have been observed with human normal immunoglobulin. Reversible haemolytic reactions have been observed in patients, especially those with blood groups A, B, and AB. Rarely, haemolytic anaemia requiring transfusion may develop after high dose IVIg treatment (see also Section 4.4).

Increase in serum creatinine level and/or acute renal failure have been observed.

Very rarely: Thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, and deep vein thromboses.

Tabulated list of adverse reactions

The tables presented below are according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Table 1 shows the adverse reactions from clinical trials and Table 2 shows the post-marketing ARs.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1		
Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with KIOVIG		
MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Bronchitis, nasopharyngitis	Common
	Chronic sinusitis, fungal infection, infection, kidney infection, sinusitis, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, bacterial urinary tract infection, meningitis aseptic	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia, lymphadenopathy	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity, anaphylactic reaction	Uncommon
Endocrine disorders	Thyroid disorder	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Common
Psychiatric disorders	Insomnia, anxiety	Common
	Irritability	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness, migraine, paresthesia, hypoesthesia	Common
	Amnesia, dysarthria, dysgeusia, balance disorder, tremor	Uncommon
Eye disorders	Conjunctivitis	Common
	Eye pain, eye swelling	Uncommon
Ear and labyrinth disorders	Vertigo, fluid in middle ear	Uncommon
Cardiac disorders	Tachycardia	Common
Vascular disorders	Hypertension	Very common
	Flushing	Common
	Peripheral coldness, phlebitis	Uncommon



Table 1 Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with KIOVIG		
MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, rhinorrhoea, asthma, nasal congestion, oropharyngeal pain, dyspnea	Common
	Oropharyngeal swelling	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
	Diarrhoea, vomiting, abdominal pain, dyspepsia	Common
	Abdominal distension	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Very common
	Contusion, pruritus, urticaria, dermatitis, erythema	Common
	Angioedema, acute urticaria, cold sweat, photosensitivity reaction, night sweats, hyperhidrosis	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain, arthralgia, pain in extremity, myalgia, muscle spasms, muscular weakness	Common
	Muscle twitching	Uncommon
Renal and urinary disorders	Proteinuria	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Local reactions (e.g. infusion site pain/swelling/reaction/pruritus), pyrexia, fatigue	Very common
	Chills, edema, influenza-like illness, chest discomfort, chest pain, asthenia, malaise, rigors	Common
	Chest tightness, feeling hot, burning sensation, swelling	Uncommon
Investigations	Blood cholesterol increased, blood creatinine increased, blood urea increased, white blood cell count decreased, alanine aminotransferase increased, haematocrit decreased, red blood cell count decreased, respiratory rate increased	Uncommon

Table 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Hemolysis	Not known
Immune system disorders	Anaphylactic shock	Not known
Nervous system disorders	Transient ischemic attack, cerebral vascular accident	Not known
Cardiac disorders	Myocardial infarction	Not known
Vascular disorders	Hypotension, deep vein thrombosis	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism, pulmonary edema	Not known
Investigations	Coombs direct test positive, oxygen saturation decreased	Not known
Injury, poisoning and procedural complications	Transfusion-related acute lung injury	Not known

Description of selected adverse reactions

Muscle twitching and weakness were reported only in patients with MMN.



Paediatric population

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are the same as in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

4.9 Overdose

Overdose may lead to fluid overload and hyperviscosity, particularly in patients at risk, including elderly patients or patients with cardiac or renal impairment.

Paediatric population

Smaller children below the age of 5 years may be particularly susceptible to volume overload. Therefore, dosing should be carefully calculated for this population. In addition, children with Kawasaki Disease are at especially high risk due to underlying cardiac compromise so dose and rate of administration should be carefully controlled.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration, ATC code: J06BA02

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1000 donations. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated, but includes immunomodulatory effects.

Paediatric population

There are no theoretical or observed differences in the action of immunoglobulins in children compared to adults.



5.2 Pharmacokinetic properties

Human normal immunoglobulin is immediately and completely bioavailable in the recipient's circulation after intravenous administration. It is distributed relatively rapidly between plasma and extravascular fluid; after approximately 3 to 5 days equilibrium is reached between the intra- and extravascular compartments.

Pharmacokinetic parameters for KIOVIG were determined in the two clinical studies in PID patients performed in Europe and the US. In these studies, a total of 83 subjects at least 2 years of age were treated with doses of 300 to 600 mg/kg body weight every 21 to 28 days for 6 to 12 months. The median IgG half-life after administration of KIOVIG was 32.5 days. This half-life may vary from patient to patient, in particular in primary immunodeficiency. Pharmacokinetic parameters for the product are summarized in the table below. All parameters were analysed separately for three age groups, children (below 12 years, n=5), adolescents (13 to 17 years, n=10), and adults (above 18 years of age, n=64). The values obtained in the studies are comparable to parameters reported for other human immunoglobulins.

Summary of KIOVIG pharmacokinetic parameters						
Parameter	Children (12 years or below)		Adolescents (13 to 17 years)		Adults (18 years or above)	
	Median	95% CI*	Median	95% CI	Median	95% CI
Terminal half-life (days)	41.3	20.2 to 86.8	45.1	27.3 to 89.3	31.9	29.6 to 36.1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (trough level)	2.28	1.72 to 2.74	2.25	1.98 to 2.64	2.24	1.92 to 2.43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (peak level)	4.44	3.30 to 4.90	4.43	3.78 to 5.16	4.50	3.99 to 4.78
In-vivo recovery (%)	121	87 to 137	99	75 to 121	104	96 to 114
Incremental recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2.26	1.70 to 2.60	2.09	1.78 to 2.65	2.17	1.99 to 2.44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (area under the curve)	1.49	1.34 to 1.81	1.67	1.45 to 2.19	1.62	1.50 to 1.78

*CI – Confidence Interval

IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

5.3 Preclinical safety data

Immunoglobulins are normal constituents of the human body.

The safety of KIOVIG has been demonstrated in several non-clinical studies. Non-clinical data reveal no special risk for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicity.

Studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction in animals are impracticable due to induction of and interference by developing antibodies to heterologous proteins. Since clinical experience provides no evidence for carcinogenic potential of immunoglobulins, no experimental studies in heterogeneous species were performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine

Water for injections



6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years.

If dilution to lower concentrations is required, immediate use after dilution is recommended. The in-use stability of KIOVIG after dilution with a 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5%) immunoglobulin has been demonstrated for 21 days at 2°C to 8°C as well as 28°C to 30°C; however, these studies did not include the microbial contamination and safety aspect.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10, 25, 50, 100, 200 or 300 ml of solution in a vial (Type I glass) with a stopper (bromobutyl).
Pack size: 1 vial

Not all presentations may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The product should be brought to room or body temperature before use.

If dilution is required, 5% glucose solution is recommended. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the glucose solution. It is recommended that during dilution the risk of microbial contamination is minimised.

The product should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow. Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

KIOVIG should only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria



8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 19 January 2006

Date of latest renewal: 06 December 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>.



ANNEX II

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION/THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES



A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

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

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.



An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Not applicable.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

Not applicable.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION/THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

Not applicable.



ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET



A. LABELLING



PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
OUTER CARTON (1G, 2.5G, 5G, 10G, 20G AND 30G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
Human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Human protein, 100 mg/ml, at least 98% is IgG.

Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/ml.

- 1 g / 10 ml
- 2.5 g / 25 ml
- 5 g / 50 ml
- 10 g / 100 ml
- 20 g / 200 ml
- 30 g / 300 ml

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for infusion (10%)
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/001 1 g / 10 ml
EU/1/05/329/002 2.5 g / 25 ml
EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml
EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml
EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml
EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

KIOVIG



PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING
VIAL LABEL (5G, 10G, 20G AND 30G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
Human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Human protein, 100 mg/ml, at least 98% is IgG.
Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/ml.
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml
30 g / 300 ml

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for infusion (10%)
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:



9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

Do not freeze.

Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml
EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml
EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml
EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL (1G)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
Human Normal Immunoglobulin
Intravenous use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 g / 10 ml

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL (2.5G)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
Human Normal Immunoglobulin
Intravenous use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 g / 25 ml

6. OTHER

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.



B. PACKAGE LEAFLET



Package leaflet: Information for the user

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
Human normal immunoglobulin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What KIOVIG is and what it is used for
2. What you need to know before you use KIOVIG
3. How to use KIOVIG
4. Possible side effects
5. How to store KIOVIG
6. Contents of the pack and other information

1. What KIOVIG is and what it is used for

KIOVIG belongs to a class of medications called immunoglobulins. These medicines contain human antibodies, which are also present in your blood. Antibodies help your body to fight infections. Medicines like KIOVIG are used in patients who do not have enough antibodies in their blood and tend to get frequent infections. They can also be used in patients who need additional antibodies for the cure of certain inflammatory disorders (autoimmune diseases).

KIOVIG is used for

Treatment of patients who do not have sufficient antibodies (replacement therapy). There are five groups:

1. Patients with inborn lack of antibody production (primary immunodeficiency syndromes).
2. Patients with a cancer of the blood (chronic lymphocytic leukaemia) that leads to a lack of antibody production and recurrent infections when preventative antibiotics have failed.
3. Patients with cancer of the bone marrow (multiple myeloma) and lack of antibody production with recurrent infections who have failed to respond to a vaccine against certain bacteria (pneumococci).
4. Children and adolescents (age 0 to 18) with AIDS from birth and recurrent bacterial infections.
5. Patients with low antibody production following transplantation of bone marrow cells from another person.

Treatment of patients with certain inflammatory disorders (immunomodulation). There are four groups:

1. Patients who do not have enough blood platelets (primary immune thrombocytopenia, ITP), and who are at high risk of bleeding or will have surgery in the near future.
2. Patients with a disease that is associated with multiple inflammations of the nerves in the whole body (Guillain Barré syndrome).



3. Patients with a disease which results in multiple inflammations of several organs of the body (Kawasaki disease).
4. Patients who suffer from a rare condition characterized by slow progressive asymmetrical weakness of limbs without sensory loss (multifocal motor neuropathy, MMN).

2. What you need to know before you use KIOVIG

Do not use KIOVIG:

if you are allergic to immunoglobulins or to any other ingredients of this medicine (listed in section 6).

For example, if you have an immunoglobulin A deficiency, you may have antibodies against immunoglobulin A in your blood. Since KIOVIG contains trace amounts of immunoglobulin A (less than 0.14 mg/ml), you might get an allergic reaction.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using KIOVIG.

How long monitoring is required during the infusion

- You will be carefully observed during the infusion period with KIOVIG to make sure that you do not suffer a reaction. Your doctor will make sure that the rate at which KIOVIG is infused is suitable for you.
- If KIOVIG is administered at a high rate, if you suffer from a condition with low antibody levels in your blood (hypo- or agammaglobulinemia), if you have not received this medicine before or if there has been a long interval (e.g. several weeks) since you last received it, there may be a higher risk of side effects. In such cases, you will be closely monitored during your infusion and for an hour after your infusion has stopped.
- If you have already received KIOVIG previously and received the last treatment recently, then you will only be observed during the infusion and for at least 20 minutes after your infusion.

When slowing or stopping the infusion may be required

In rare cases your body may have previously reacted to specific antibodies and therefore will be sensitive to medicines containing antibodies. This may happen particularly if you suffer from immunoglobulin A deficiency. In these rare cases, you may get allergic reactions such as a sudden fall in blood pressure or shock even if you have already received treatment with medicines containing antibodies in the past.

If you experience a reaction during the infusion of KIOVIG, tell your doctor immediately. Depending on your doctor's decision the rate of infusion can be slowed or the infusion can be stopped altogether.

Special patient groups

- Your doctor will take special care if you are overweight, elderly, diabetic, or if you suffer from high blood pressure, low blood volume (hypovolaemia), or problems with your blood vessels (vascular diseases). In these conditions, immunoglobulins may increase the risk of cardiac infarction, stroke, lung embolism, or deep vein thrombosis, although only in very rare cases. Tell your doctor if you are diabetic. Although KIOVIG does not contain sugar, it may be diluted with a special sugar solution (5% glucose), which could affect your blood sugar level.
- Your doctor will also take special care if you have or had previously problems with your kidneys, or if you receive medicinal products that may harm your kidney (nephrotoxic medicinal products), as there is a very rare chance of acute kidney failure. Please tell your doctor if you have a kidney disorder. Your doctor will choose the appropriate intravenous immunoglobulin for you.



Information on the source material of KIOVIG

KIOVIG is made from human plasma (the liquid part of blood). When medicines are made from human blood or plasma, a number of measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections. Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken for the manufacture of KIOVIG are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus and parvovirus B19. KIOVIG also contains certain antibodies that can prevent an infection with hepatitis A virus and parvovirus B19.

Other medicines and KIOVIG

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, or have recently taken or might take any other medicines.

If you have received a vaccination during the last six weeks and up to three months, the infusion of immunoglobulins like KIOVIG may impair the effect of some live virus vaccines such as measles, rubella, mumps and chicken pox. Therefore, after receiving immunoglobulins you may have to wait up to 3 months before receiving your live-attenuated vaccine. You may have to wait for up to 1 year after receiving immunoglobulins before you receive your measles vaccine.

Effects on blood tests

KIOVIG contains a wide variety of different antibodies, some of which can affect blood tests. If you have a blood test after receiving KIOVIG, please inform the person taking your blood or your doctor that you have received the medication.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

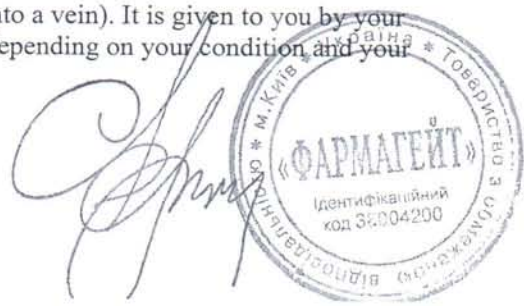
- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
- No clinical trials have been made with KIOVIG in pregnant or breast-feeding women. However, medicines that contain antibodies have been used in pregnant or breast-feeding women, and it has been shown that there are no harmful effects on the course of pregnancy or the baby to be expected.
- If you are breast-feeding and receive KIOVIG, the antibodies of the medicine can also be found in the breast milk. Therefore, your baby may be protected from certain infections.

Driving and using machines

Patients may experience reactions (for example dizziness or nausea) during the treatment with KIOVIG, which might affect the ability to drive and use machines. If this happens, you should wait until the reactions have disappeared.

3. How to use KIOVIG

KIOVIG is intended for intravenous administration (infusion into a vein). It is given to you by your doctor or nurse. Dose and frequency of the infusion will vary depending on your condition and your body weight.



At the beginning of your infusion you will receive KIOVIG at a slow rate. Dependent on how comfortable you are, your doctor may then gradually increase the infusion rate.

Use in children and adolescents

The same indications, dose and frequency of infusion as for adults apply for children and adolescents (age 0 to 18).

If you use more KIOVIG than you should

If you get more KIOVIG than you should, your blood may become too thick (hyperviscous). This could particularly happen when you are a patient at risk, e.g. an elderly patient or a patient having problems with your kidneys. Be sure that you take adequate fluids so you are not dehydrated and notify your physician if you are known to have medical problems.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Certain side effects, e.g. headache or flushing, may be reduced by slowing the infusion rate.

Below is a list of side effects reported with KIOVIG:

- Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
Headache, high blood pressure, nausea, rash, local reactions (e.g. pain and swelling or other reactions at the infusion site), fever, tiredness.
- Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
Bronchitis, common cold, low red blood cell count, swollen lymph glands, decreased appetite, difficulty in sleeping, anxiety, dizziness, migraine, numbness or tingling of the skin or of a limb, reduced sense of touch, eye inflammation, rapid heartbeat, flushing, cough, runny nose, chronic cough or wheezing (asthma), stuffy nose, sore throat, shortness of breath, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, indigestion, contusion, itching and hives, dermatitis, reddened skin, pain in your back, pain in your joints, pain in your arms or legs, muscle pain, muscle cramps, muscular weakness, chills, accumulation of fluid under the skin, influenza-like illness, pain or discomfort in the chest, lack of strength or feeling of weakness, indisposition, shaking chills.
- Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
Chronic infection of the nose, fungal infections, various infections (of the nose and throat, kidney or bladder), sterile inflammation of the layers lining the brain, serious allergic reactions, disorder of the thyroid, excessive response to stimuli, memory impairment, difficulty in speaking, unusual taste in the mouth, impaired balance, involuntary trembling, eye pain or swelling, vertigo, fluid in middle ear, peripheral coldness, vein inflammation, ear and throat swelling, abdominal distension, rapid swelling of the skin, acute inflammation of the skin, cold sweat, increased reaction of the skin to sunlight, excessive sweating also during sleep, muscle twitching, excess of serum protein in the urine, chest tightness, feeling hot, burning sensation, swelling, increased rate of breathing, changes to blood test results.
- Frequency not known (cannot be estimated from available data):
Destruction of red blood cells, life-threatening allergic shock, transient stroke, stroke, low blood pressure, heart attack, blood clot in a major vein, blood clot in the main artery of the lung, accumulation of fluid in the lung, positive result of Coombs test, decreased oxygen saturation in blood, transfusion-related acute lung injury.



Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store KIOVIG

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is printed on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not use this medicine if you notice particulate matter or discolouration.
- Do not store above 25°C.
- Do not freeze.
- Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

6. Contents of the pack and other information

What KIOVIG contains

- The active substance of KIOVIG is human normal immunoglobulin.
- 1 ml of KIOVIG contains 100 mg of human protein of which at least 98% is immunoglobulin G (IgG).
- The other ingredients (excipients) are glycine and water for injections.

What KIOVIG looks like and contents of the pack

KIOVIG is a solution for infusion in vials of 10, 25, 50, 100, 200 or 300 ml. The solution is clear or slightly opalescent and colourless or pale-yellow.
Not all presentations may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

Manufacturer

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

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium



For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél./Tel.: +32 2 892 62 00

България

Баксалта България ЕООД
тел.: + 359 2 9808482

Česká republika

Baxalta Czech spol.s r.o.
Tel. +420 225379700

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf.: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel.: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxalta Estonia
Tel.: +372 6 515 140

Ελλάδα

Baxalta Hellas
Τηλ.: +30 210 27 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel.: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France SAS
Tél.: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxalta d.o.o.
Tel.: +386 1 420 1680

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354-540-8000

Lietuva

UAB Baxalta Lithuania
Tel.: +370 852102822

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél./Tel.: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxalta Hungary Kft
Tel.: +36 1 202 1981

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel.: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf.: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 (0) 1 20 100 0

Polska

Baxalta Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 223 03 00

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel.: +351 21 122 03 00

România

Baxalta S.R.L.
Tel.: +40 31 860 6200

Slovenija

Baxalta d.o.o.
Tel.: +386 1 420 1680

Slovenská republika

Baxalta Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 3211 5581



Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel.: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxalta Hellas
Τηλ.: +30 210 27 80 000

Latvija

SIA Baxter Latvia
Tel.: +371 67784784

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel.: +358 201 478 200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel.: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>

The following information is intended for healthcare professionals only:

Method of administration

- KIOVIG must only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated.
- KIOVIG should be infused intravenously at an initial rate of 0.5 ml/kg bodyweight/hour for 30 minutes. If well tolerated, the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 6 ml/kg bodyweight/hour. Clinical data obtained from a limited number of patients also indicate that adult PID patients may tolerate an infusion rate of up to 8 ml/kg BW/hr.
- If dilution to lower concentrations is required prior to infusion, KIOVIG may be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin).
- Any infusion-related adverse events should be treated by lowering infusion rates or by stopping the infusion.

Special precautions

- Any infusion-related adverse events should be treated by lowering the infusion rate or by stopping the infusion.
- It is recommended that every time KIOVIG is administered, the name and batch number of the product is recorded.

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Special precautions for storage

- After dilution to lower concentrations, immediate use is recommended. The in-use stability of KIOVIG after dilution with a 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin) has been demonstrated for 21 days at 2°C to 8°C as well as at 28°C to 30°C; however, these studies did not include the microbial contamination and safety aspects.



Instructions for handling and disposal

- The product must be brought to room or body temperature before use.
- KIOVIG should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Only clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow solutions are to be administered. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
- If dilution is required, 5% glucose solution is recommended. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the glucose solution. It is recommended that during dilution the risk of microbial contamination is minimised.
- Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Dose recommendations

Indication	Dose	Frequency of injections
Replacement therapy in primary immunodeficiency	starting dose: 0.4-0.8 g/kg thereafter: 0.2-0.8 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Congenital AIDS	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks
Hypogammaglobulinaemia (<4 g/l) in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level above 5g/l
Immunomodulation:		
Primary immune thrombocytopenia	0.8-1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2-5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	1.6-2 g/kg or 2 g/kg	in divided doses for 2-5 days in association with acetylsalicylic acid in one dose in association with acetylsalicylic acid
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg	given over 2-5 days every 2-4 weeks or every 4-8 weeks

d = day

