
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Optiglobin, 100 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

1 ml zawiera 100 mg immunoglobuliny ludzkiej normalnej (czystość: co najmniej 95% IgG)

Każda fiolka po 10 ml zawiera:	1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 25 ml zawiera:	2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 50 ml zawiera:	5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 100 ml zawiera:	10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 200 ml zawiera:	20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 300 ml zawiera:	30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG ₁	64,9%
IgG ₂	31,8%
IgG ₃	2,8%
IgG ₄	0,5%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 12 mikrogramów/ml.
Wytwarzany z osocza ludzkiego pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glukoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty do różowego.

Osmolalność: 290-370 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) w przypadku:

- zespołów pierwotnego niedoboru odporności (ang. *primary immunodeficiency* - PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- wtórnych niedoborów odporności (ang. *secondary immunodeficiency* - SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym i brakiem wykrywalnych swoistych przeciwciał (ang. *proven specific antibody failure* - PSAF)* lub stężenia IgG surowicy < 4 g/l.

*PSAF = niepowodzenie w uzyskaniu co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w odpowiedzi na szczepionki przeciwko pneumokokom zawierające antygeny polisacharydowe i polipeptydowe

Immunomodulacja u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) w przypadku:

- pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary immune thrombocytopenia* - ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień lub przed leczeniem operacyjnym w celu skorygowania liczby płytek krwi.
- zespołu Guillaina-Barrégo.
- choroby Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2).
- przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* - CIDP).
- wieloogniskowej neuropatii ruchowej (ang. *multifocal motor neuropathy* - MMN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazań do zastosowania produktu.

Dawka może wymagać indywidualnych modyfikacji u każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka oparta na masie ciała może wymagać modyfikacji u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Poniższe schematy dawkowania podano jako wytyczne.

LECZENIE SUBSTYTUCYJNE

Leczenie substytucyjne powinno być rozpoczynane i monitorowane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

Leczenie substytucyjne w zespołach pierwotnego niedoboru odporności

Dawkowanie powinno pozwolić na uzyskanie minimalnego stężenia IgG (mierzonego przed podaniem następnej infuzji), wynoszącego co najmniej 6 g/l lub mieszczącego się w prawidłowym zakresie dla danej grupy wiekowej. Po rozpoczęciu leczenia stan równowagi (stężenie IgG w stanie ustalonym) uzyskuje się po 3 do 6 miesięcy. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4-0,8 g/kg jednorazowo, a następnie podaje się co najmniej 0,2 g/kg co 3 do 4 tygodni.

Do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG wynoszącego 6 g/l wymagana jest dawka rzędu 0,2-0,8 g/kg/miesiąc. Odstęp pomiędzy dawkami po osiągnięciu stabilnego stanu wynosi 3-4 tygodnie. Stężenia minimalne IgG należy oznaczać i oceniać w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W celu zmniejszenia częstości występowania zakażeń bakteryjnych konieczne może być zwiększenie dawki i dążenie do uzyskania wyższego stężenia minimalnego.

Wtórne niedobory odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg co 3 do 4 tygodni.

Stężenia minimalne IgG należy oznaczać i oceniać w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem konieczne może być zwiększenie dawki; w okresach wolnych od zakażeń można u pacjenta rozważyć obniżenie dawki.

IMMUNOMODULACJA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8-1 g/kg w pierwszym dniu leczenia; dawkę tę można powtórzyć jeden raz w ciągu 3 dni
- 0,4 g/kg na dobę przez okres od 2 do 5 dni.

Leczenie można powtórzyć w przypadku nawrotu.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg/dobę przez 5 dni (możliwe jest powtórzenie dawki w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Należy podać 2 g/kg w postaci pojedynczej dawki. Pacjenci powinni otrzymywać równocześnie kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez 2 do 5 kolejnych dni

Dawki podtrzymujące: 1 g/kg przez 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie będzie skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana przez lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Konieczne może być dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa

Dawka początkowa: 2 g/kg przez 2 do 5 kolejnych dni

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; w przypadku braku efektu leczenia po 6 miesiącach leczenie należy przerwać.

Jeśli leczenie będzie skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana przez lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Konieczne może być dostosowanie dawkowania i przerw między dawkami do indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecenia dotyczące dawkowania podsumowano w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Częstość iniekcji
<i>LECZENIE SUBSTYTUCYJNE</i>		
Zespoły pierwotnego niedoboru odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2-0,8 g/kg	Co 3-4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)	0,2-0,4 g/kg	Co 3-4 tygodnie
<i>IMMUNOMODULACJA</i>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8-1 g/kg lub 0,4 g/kg/dzień	W 1. dniu, możliwość jednokrotnego powtórzenia dawki w ciągu 3 dni Przez 2-5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg/dzień	Przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	W 1 dawce w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg	W dawkach podzielonych przez 2-5 dni Co 3 tygodnie przez 1-2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa	Dawka początkowa: 2 g/kg	Przez 2-5 kolejnych dni

	Dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	Co 2-4 tygodnie lub Co 4-8 tygodni przez 2-5 dni
--	---	--

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest ono określane na podstawie masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, jeśli nie jest to klinicznie uzasadnione, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

Normalną immunoglobulinę ludzką należy podawać we wlewie dożylnym z początkową szybkością wynoszącą 0,5 ml/kg/h przez 20 minut. U pacjentów, u których lek stosowany jest po raz pierwszy, w przypadku dobrej tolerancji leku szybkość podawania można stopniowo zwiększyć do 1,0 ml/kg/h przez 20 minut, a następnie do maksymalnie 3,0 ml/kg/h. U pacjentów dorosłych, którzy otrzymują produkt leczniczy Optiglobin w regularnych odstępach czasu i dobrze go tolerują szybkość wlewu w przypadku powtarzania wlewów można rozpocząć od ostatniej dobrze tolerowanej szybkości infuzji lub mniejszej. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, szybkość podawania można stopniowo zwiększać w przypadku pacjentów regularnie stosujących Optiglobin o 1 ml/kg/h co 20 minut do maksymalnie 7,0 ml/kg/h. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy obniżyć szybkość wlewu dożylnego lub przerwać wlew.

Do podawania dużych ilości produktu leczniczego Optiglobin można użyć pojedynczego pojemnika z kopolimeru etylenu i octanu winylu. Patrz punkt 6.6.

Przed podaniem produktu i podczas jego podawania może być konieczne monitorowanie bilansu płynów, stężenia glukozy we krwi i elektrolitów w surowicy (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.6 i 4.8).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzkie immunoglobuliny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punktach 4.4, 4.8 i 6.1. Substancja pomocnicza, glukoza, pochodzi z kukurydzy.

Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować wystąpienie reakcji anafilaktycznej.

Roztwór jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej cukrzycy, innych znanych nietolerancji glukozy (takich jak stres metaboliczny), śpiączki hiperosmolarnej, hiperglikemii i hiperlaktatemii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy zawiera w jednym mililitrze około 50 mg glukozy, która jest substancją pomocniczą. Należy to uwzględnić w przypadku cukrzycy utajonej (gdzie może pojawić się przejściowa glikozuria), w

przypadku cukrzycy oraz u pacjentów stosujących dietę o niskiej zawartości cukru. Informacje dotyczące ostrej niewydolności nerek znajdują się poniżej.

Identyfikowalność

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

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- nie wykazują nadwrażliwości na normalną immunoglobulinę ludzką poprzez początkowe powolne wstrzyknięcie produktu leczniczego (0,01 ml/kg/min);
- w czasie trwania wlewu są starannie monitorowani pod kątem wszelkich objawów niepożądanych. Szczególnie pacjenci nie leczeni wcześniej normalną immunoglobuliną ludzką, pacjenci przestawiani z alternatywnego produktu zawierającego IVIg oraz pacjenci, u których od poprzedniego wlewu upłynął długi okres, powinni być monitorowani w szpitalu podczas podawania pierwszego wlewu i w pierwszej godzinie po jego pierwszym podaniu w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.

U wszystkich pacjentów podanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem wlewu IVIg;
- monitorowania objętości wydalanego moczu;
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy;
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy obniżyć szybkość wlewu dożylnego lub przerwać wlew. Wymagane leczenie zależy od charakteru i nasilenia działań niepożądanych.

Reakcja na wlew

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, dreszcze, bóle mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i niedociśnienie tętnicze) mogą być związane z szybkością wlewu. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości wlewu podanej w punkcie 4.2. Pacjenci muszą być ściśle monitorowani i uważnie obserwowani pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas trwania wlewu.

Działania niepożądane mogą występować częściej:

- u pacjentów otrzymujących normalną immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy albo, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu leczniczego normalnej immunoglobuliny ludzkiej lub po dłuższej przerwie od czasu ostatniego wlewu leku;
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości na substancję czynną (immunoglobulinę ludzką) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (np. glukozę) są rzadkie.

Reakcja anafilaktyczna może rozwinąć się u pacjentów

- z niewykrywalnymi poziomami IgA, u których występują przeciwciała anti-IgA;
- u których stwierdzono tolerancję wcześniejszego leczenia normalnymi immunoglobulinami ludzkimi.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

Zaleca się wykonanie testu na obecność przeciwciał przeciwko IgA u pacjentów z wcześniejszymi reakcjami nadwrażliwości.

Reakcje zakrzepowo-zatorowe

Istnieją kliniczne dowody potwierdzające związek pomiędzy podawaniem IVIg i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; przypuszcza się, że ich występowanie jest związane ze względnym wzrostem lepkości krwi po podaniu dużej ilości immunoglobulin u pacjentów z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu i stosowaniu IVIg u pacjentów otyłych oraz u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka epizodów zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, schorzenia naczyniowe bądź epizody zakrzepowe stwierdzone w wywiadzie, nabyte lub wrodzone zaburzenia związane z nadkrzepliwością, długotrwałe okresy unieruchomienia, ciężka hipowolemia oraz choroby zwiększające lepkość krwi).

U pacjentów zagrożonych niepożądanymi reakcjami zakrzepowo-zatorowymi produkty IVIg powinny być podawane we wlewach o minimalnej szybkości i w najniższej możliwej dawce.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów otrzymujących leczenie produktami IVIg zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub wiek powyżej 65 lat.

Przed wlewem dożylnym IVIg, a następnie w odpowiednich odstępach czasu, należy dokonać oceny parametrów nerkowych, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. U pacjentów zagrożonych ostrą niewydolnością nerek produkty IVIg powinny być podawane we wlewach o minimalnej szybkości i w najniższej możliwej dawce. W przypadku upośledzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie terapii produktem IVIg.

O ile doniesienia dotyczące dysfunkcji i ostrej niewydolności nerek były związane z zastosowaniem wielu dopuszczonych do obrotu produktów IVIg zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, to produkty lecznicze zawierające sacharozę jako stabilizator miały nieproporcjonalnie duży udział w ogólnej liczbie takich przypadków. U pacjentów zagrożonych rozwojem niewydolności nerek można rozważyć stosowanie produktów IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy Optiglobin zawiera glukozę (patrz substancje pomocnicze powyżej). Produkt leczniczy Optiglobin nie zawiera sacharozy ani maltozy.

Hiponatremia

W zależności od podstawowych warunków klinicznych pacjenta i jego zdolności do metabolizowania glukozy dożylnie podawanie glukozy może powodować zaburzenia elektrolitowe, a co najistotniejsze: hiponatremię hipo- lub hipersmotyczną.

Szczególnie narażeni na ostrą hiponatremię są pacjenci, u których dochodzi do nieosmotycznego uwalniania wazopresyny (np. w przypadku ostrych schorzeń, bólu, stresu pooperacyjnego, zakażeń, oparzeń, chorób ośrodkowego układu nerwowego), pacjenci z chorobami serca, wątroby i nerek oraz pacjenci przyjmujący agonistów wazopresyny i inne leki, które mogą obniżyć stężenie sodu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Ostra hiponatremia może prowadzić do ostrego obrzęku mózgu i zagrażającego życiu, potencjalnie nieodwracalnego, uszkodzenia mózgu.

Dzieci, kobiety w wieku rozrodczym oraz pacjenci z obniżoną rezerwą wewnątrzczaszkową (np. z zapaleniem opon mózgowych, krwawieniem wewnątrzczaszkowym i stłuczeniem mózgu) są szczególnie narażeni na zagrażający życiu obrzęk mózgu z powodu hiponatremii. Szybkie skorygowanie hiponatremii hiposmotycznej jest potencjalnie niebezpieczne (ryzyko poważnych powikłań neurologicznych).

Hiperglikemia

Podawanie roztworów zawierających glukozę może powodować hiperglikemię i (lub) zespół hiperosmolarny.

Należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:

- w przypadku wystąpienia hiperglikemii należy dostosować szybkość wlewu i (lub) podać insulinę.
- w razie konieczności należy uzupełniać potas drogą pozajelitową.

Roztwory dożylnie zawierające 5% glukozy należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami tolerancji glukozy (takimi jak w cukrzycy, niewydolności nerek lub w sepsie, urazie czy wstrząsie), z ciężkim niedożywieniem, niedoborem tiaminy, np. u pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową (ryzyko ciężkiej kwasicy mleczanowej z powodu upośledzenia oksydacyjnego metabolizmu pirogronianu), z udarem niedokrwiennym lub ciężkim uszkodzeniem mózgu w wyniku urazu.

Kwestie związane z glikemią u dzieci

Noworodki - szczególnie urodzone przed terminem oraz z małą urodzeniową masą ciała - są bardziej narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub hiperglikemii i dlatego należy je szczególnie monitorować podczas leczenia roztworami dożylnymi zawierającymi glukozę, aby zapewnić odpowiednią kontrolę glikemii oraz uniknąć możliwych długotrwałych działań niepożądanych.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *aseptic meningitis syndrome* - AMS)

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zespół ten zazwyczaj rozpoczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni po leczeniu produktem IVIg. Badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykazują często wynik dodatni, z pleocytozą do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie linii granulocytarnej, i podwyższonym stężeniem białka, do kilkuset mg/dl.

AMS może występować częściej w przypadku stosowania wysokich dawek IVIg (2 g/kg).

Pacjenci, u których występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez żadnych następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grupowe krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* powleknięcie krwinek czerwonych immunoglobulinami, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i – rzadko – hemolizę. W wyniku terapii IVIg może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją erytrocytów (ang. *red blood cells* - RBC). Biorców IVIg należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Po leczeniu produktami IVIg zgłaszano przemijające obniżenie liczby neutrofilów i (lub) epizody neutropenii, czasami ciężkiej. Występują one zwykle w ciągu kilku godzin lub dni po podaniu produktów IVIg i ustępują samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. *transfusion-related acute lung injury* - TRALI)

U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze IVIg zgłaszano ostry niekardiogeny obrzęk płuc (ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc - TRALI). TRALI charakteryzuje się występowaniem ciężkiego niedotlenienia, duszności, przyspieszonego oddechu, sinicy, gorączki i obniżonego ciśnienia tętniczego. Objawy TRALI zwykle rozwijają się podczas przetoczenia lub w ciągu 6 godzin od przetoczenia, często w ciągu 1–2 godzin. W związku z tym należy monitorować biorców IVIg i natychmiast przerwać wlew IVIg w przypadku wystąpienia płucnych działań niepożądanych. TRALI to stan potencjalnie zagrażający życiu, wymagający natychmiastowego leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej.

Interakcje z testami serologicznymi

Przemijający wzrost stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi po podaniu immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych.

Bierna transmisja przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócać wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z erytrocytami, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. *direct antiglobulin test* - DAT, bezpośredni test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie skutecznych metod unieczynniania/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Pomimo tego, w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również wirusów oraz innych patogenów dotychczas nieznanymi lub pojawiających się od niedawna.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV), a także wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19.

Z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A ani parwowirusa B19.

Przyjmuje się, że obecność przeciwciał odgrywa istotną rolę zabezpieczającą przed zakażeniami wirusowymi.

Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi produktu leczniczego Optiglobin odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Żywe atenuowane szczepionki przeciwwirusowe

Podanie immunoglobulin może zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirusy odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej, przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu niniejszego produktu leczniczego powinien upłynąć okres 3 miesięcy przed podaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami. W przypadku szczepionki przeciwko odrze wspomniane obniżenie jej skuteczności może utrzymywać się do 1 roku. Zatem u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze powinno się sprawdzać poziom przeciwciał.

Leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hiponatremii

Leki, które mogą powodować obniżenie stężenia sodu w surowicy, mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nabytej hiponatremii w wyniku podawania płynów dożylnych zbilansowanych nieodpowiednio do potrzeb pacjenta pod względem objętości płynu i zawartości sodu (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8). Dotyczy to leków, które nasilają efekt wazopresyjny, takich jak chlorpropamid, klofibrat, karbamazepina, winkrystyna, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, 3,4-metylenodioksy-N-metamfetamina, ifosfamid, leki przeciwpsychotyczne, leki narkotyczne, NLPZ, cyklofosfamid, desmopresyna, oksycocyna, wazopresyna i terlipresyna. Inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko wystąpienia hiponatremii obejmują również leki moczopędne i przeciwpadaczkowe, takie jak okskarbazepina.

Diuretyki pętlowe

Należy unikać równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno osób dorosłych, jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Doświadczenie kliniczne z immunoglobulinami sugeruje, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

Ciąża

Nie prowadzono do tej pory badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży, dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Wykazano, że produkty IVIg przechodzą przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

W przypadku podawania produktu leczniczego Optiglobin ciężarnym kobietom w czasie porodu, szczególnie w przypadku skojarzenia z oksytocyną, może wystąpić zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii (patrz: punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się negatywnych skutków dla noworodków/niemowląt karmionych piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Optiglobin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane produktu leczniczego Optiglobin mogą ograniczać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią reakcje niepożądane powinni poczekać do ich ustąpienia przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wywołane przez normalne ludzkie immunoglobuliny (według malejącej częstości występowania) obejmują (patrz również punkt 4.4):

- dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączkę, wymioty, reakcje uczuleniowe, nudności, bóle stawów, niskie ciśnienie tętnicze i bóle dolnej części pleców o nasileniu umiarkowanym;
- odwracalne reakcje hemolityczne, szczególnie u pacjentów z grupami krwi A, B i AB oraz (rzadko) anemię hemolityczną wymagającą przetoczenia krwi;
- (rzadko) nagły spadek ciśnienia tętniczego i, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet jeśli u pacjenta nie wykazano nadwrażliwości po poprzednim podaniu leku;
- (rzadko) przejściowe reakcje skórne (w tym toczeń rumieniowaty skórny – częstość nieznaną);
- (bardzo rzadko) reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich;
- przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
- przypadki podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy i/lub ostrej niewydolności nerek;
- przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Wlew płynów dożylnych zawierających glukozę może spowodować hiponatremię i encefalopatię hiponatremiczną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania hiponatremii i encefalopatii hiponatremicznej jest nieznaną.

Badania kliniczne

W badaniu oceniającym produkt leczniczy Optiglobin, 50 mg/ml u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności u jednego z pacjentów z hipogamaglobulinemią wystąpiła reakcja uczuleniowa (wysypka) podobna do wcześniejszej reakcji uczuleniowej, która wystąpiła podczas stosowania innego preparatu IVIg w przeszłości. Ogółem w badaniu PID zgłoszono 84 działań niepożądanych, z czego 43 (51,1%) miało związek z zastosowaniem produktu leczniczego Optiglobin, 50 mg/ml. Większość tych zdarzeń uznano za łagodne.

W badaniu dotyczącym pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgłoszono w sumie 31 działań niepożądanego 12 pacjentów, z których 16 (51,6%), zgłoszonych przez 9 pacjentów, mogło mieć związek z produktem leczniczym Optiglobin, 50 mg/ml. W sumie jedno lub więcej działań niepożądanych, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, związanych z podaniem produktu leczniczego Optiglobin, miało miejsce podczas 10/61 wlewów (16%). U wszystkich pacjentów obserwowano obniżenie stężenia hemoglobiny, przy jednoczesnych stabilnych parametrach czynności wątroby i stężeń haptoglobiny. Uznano, że przypadki te prawdopodobnie mają związek ze zjawiskiem hemodylucji, nie są zaś spowodowane hemolizą w wyniku wlewu produktu leczniczego Optiglobin.

W badaniu klinicznym z użyciem produktu Optiglobin leczniczego 100 mg/ml u pacjentów cierpiących na PID stwierdzono 33 działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badanego leczenia (treatment-emergent) u 16 pacjentów (69,6%). Między dwoma zastosowanymi schematami leczenia – Optiglobin, 50 mg/ml w pierwszym okresie i Optiglobin 100 mg/ml w okresach 2–5 – nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania działań niepożądanych, w odniesieniu poszczególnych klas układów narządów (ang. *system organ class* - SOC) słownika MedDRA. Badacz uznał, że w przypadku trzech z 33 działań niepożądanych możliwy był związek zdarzenia z leczeniem produktem leczniczym Optiglobin w dawce 100 mg/ml. Te działania niepożądane to trzy przypadki leukopenii ($< 4,0 \cdot 10^9/l$) po wlewie produktu leczniczego Optiglobin w dawce 100 mg/ml u dwóch pacjentów. Zgłoszone przypadki leukopenii miały łagodne nasilenie, bez objawów klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela jest zgodna z klasyfikacją układów narządów (SOC i preferowany termin słownika MedDRA). Częstość występowania działań niepożądanych oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych (ang. *adverse reactions* - ADR) w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego Optiglobin do obrotu.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów (SOC) wg słownika MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na wlew
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości*	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena	Niezbyt często	Rzadko
	Ból głowy	Często	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, tachykardia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często	Rzadko
	Nudności	Często	Niezbyt często

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów (SOC) wg słownika MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania w przeliczeniu na pacjenta	Częstość występowania w przeliczeniu na wlew
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skórne (wysypka, rumień, pokrzywka, świąd, pęcherze, złuszczenie)	Często	Niezbyt często
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców, bóle szyi, bóle mięśni	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie (uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka, zespół grypopodobny)	Często	Niezbyt często

*Potencjalne objawy u pacjentów z alergią na substancje czynne i (lub) substancje pomocnicze, patrz sekcja 4.4.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych znajdują się w sekcji 4.4.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciążenia organizmu płynami i nadmiernej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka, w tym pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek (patrz punkt 4.4). W przypadku podejrzenia przedawkowania, leczenie produktem Optiglobin należy natychmiast przerwać.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02

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

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Charakteryzuje się ona rozkładem podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalnym do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić patologicznie niskie stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu.

Mechanizm działania w wskazaniach innych niż terapia zastępcza nie jest w pełni wyjaśniony.

Badania kliniczne

W celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Optiglobin, 50 mg/ml, przeprowadzono dwa prospektywne wieloośrodkowe badania bez grupy kontrolnej. W sumie w ramach badań klinicznych kontakt z produktem miało 42 pacjentów, którzy otrzymali łącznie 888 wlewów.

Badanie z udziałem pacjentów cierpiących na pierwotny niedobór odporności składało się z dwóch części. W części pierwszej (obserwacja krótkotrwała/część A) 18 pacjentów zostało zakwalifikowanych do leczenia 6-miesięcznego. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 150 do 400 mg/kg masy ciała co 2 do 5 tygodni. Ta część badania została ukończona przez wszystkich 18 pacjentów (158 wlewów). Następnie pacjentów poproszono o udział w części B badania, polegającej na długofalowej obserwacji skuteczności i bezpieczeństwa tego samego schematu dawkowania do czasu otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Optiglobin (po 3 latach od rozpoczęcia części B). Badanie ukończyło czternaścioro (14) z 17 pacjentów (podano 669 wlewów).

W badaniu dotyczącym pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wzięło udział 24 pacjentów, z których 8 otrzymało lek w dawce 1 g/kg przez 1 dzień, 9 pacjentów – 1 g/kg przez 2 kolejne dni, a 7 pacjentów – 400 mg/kg przez 5 kolejnych dni. Pacjentów obserwowano przez okres 14 dni. Dwadzieścioro troje (23) z 24 pacjentów ukończyło badanie zgodnie z protokołem.

W przypadku produktu leczniczego Optiglobin o stężeniu 100 mg/ml przeprowadzono jedno wieloośrodkowe prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej. Celem badania było wykazanie biorównoważności produktów leczniczych Optiglobin, 50 mg/ml i Optiglobin 100 mg/ml. Dwadzieścioro troje pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności, u których uzyskano stabilizację po zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Optiglobin, 50 mg/ml, otrzymało jeden wlew produktu leczniczego Optiglobin, 50 mg/ml według dotychczasowego schematu leczenia, a następnie cztery wlewy produktu leczniczego Optiglobin 100 mg/ml w tych samych odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami i w takich samych dawkach (w gramach), jak podczas leczenia regularnego. Wyniki tego badania wykazały, że produkty są biorównoważne.

Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych teoretycznych ani obserwowanych różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Normalna ludzka immunoglobulina jest natychmiast i całkowicie biodostępna w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym. Ulega ona względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem a płynem zewnątrzkomórkowym; po upływie około 3 do 5 dni ustala się stan równowagi pomiędzy przedziałami: wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym.

Okres półtrwania ludzkiej immunoglobuliny normalnej wynosi około 31 dni. Okres półtrwania może być różny u różnych pacjentów, zwłaszcza w przypadku pierwotnego niedoboru odporności. IgG i kompleksy IgG są rozkładane w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Optiglobin po wykonaniu wlewu jest porównywalny dla stężeń 50 mg/ml i 100 mg/ml, przy tej samej szybkości wlewu (ml/kg/h).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami ludzkiego organizmu, dlatego też konwencjonalne badania przedkliniczne toksyczności u zwierząt nie są wykonalne z powodu przeciążenia krążenia w badaniach ostrej toksyczności i indukcji przeciwciał w badaniach dawek powtarzanych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z tym, że nie wykonano badań dotyczących zgodności tego produkt leczniczego nie można podawać jednocześnie z, przed lub po podaniu krwi przy użyciu tego samego zestawu do infuzji, ani mieszać z innymi produktami leczniczymi ani z innymi produktami IVIg.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast po przekłuciu gumowego korka. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania produktu w trakcie przygotowywania do podania odpowiada użytkownik, przy czym zazwyczaj okres ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że przekłucie korka nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze do 25 °C lub niższej przez okres do 6 miesięcy, bez możliwości ponownego umieszczania w lodówce. Produkt niewykorzystany w tym okresie należy wyrzucić. Na opakowaniu należy zapisać datę rozpoczęcia przechowywania leku w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml (1 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem
25 ml (2,5 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem
50 ml (5 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem
100 ml (10 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem
200 ml (20 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem
300 ml (30 g) roztworu w fiolce (szkło typu II) z korkiem bromobutylovym i kapslem

Opakowanie po 1 fiolce - odnosi się do wszystkich powyższych wielkości opakowań

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem produkt należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty do różowego. Nie należy stosować roztworów mętnych lub zawierających osady.

W przypadku pacjentów otrzymujących duże ilości produktu leczniczego Optiglobin można również przenieść zawartość kilku fiolek do pojedynczego pojemnika z kopolimeru etylenu i octanu winylu (Clintec® EVA – pojemnik do żywienia pozajelitowego, Baxter, CE0123). Pojemniki te mogą być napełniane produktem leczniczym Optiglobin o objętości wynoszącej co najmniej 20%, ale nie przekraczającej 80% całkowitej pojemności pojemnika (dotyczy pojemników o pojemności 500 ml i 1 l). Na każdym etapie przygotowania leku należy stosować technikę aseptyczną. Ze względów mikrobiologicznych należy rozpocząć wlew jak najszybciej po przeniesieniu produktu leczniczego Optiglobin do pojemnika EVA, ale nie później niż 3 godziny po jego przeniesieniu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Holandia

8. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26100

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/11/2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03/10/2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2022