

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HyQvia 100 mg/ml infuzní roztok k subkutánnímu podání

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek HyQvia je jednotka o dvou injekčních lahvičkách tvořená jednou injekční lahvičkou normálního lidského imunoglobulinu (imunoglobulin 10% nebo IG 10%) a jednou injekční lahvičkou rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20).

Normální lidský imunoglobulin (SCIg)*

Jeden ml obsahuje:

Normální lidský imunoglobulin 100 mg
(o čistotě alespoň 98 % IgG)

Jedna injekční lahvička o objemu 25 ml obsahuje: 2,5 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje: 5 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje: 10 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička o objemu 200 ml obsahuje: 20 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička o objemu 300 ml obsahuje: 30 g normálního lidského imunoglobulinu.

Rozložení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml.

*Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)

Jeden ml obsahuje:

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa. 160 jednotek

Jedna injekční lahvička o objemu 1,25 ml obsahuje: 200 jednotek rekombinantní vorhyaluronidasy alfa.

Jedna injekční lahvička o objemu 2,5 ml obsahuje: 400 jednotek rekombinantní vorhyaluronidasy alfa.

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje: 800 jednotek rekombinantní vorhyaluronidasy alfa.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje: 1 600 jednotek rekombinantní vorhyaluronidasy alfa.

Jedna injekční lahvička o objemu 15 ml obsahuje: 2 400 jednotek rekombinantní vorhyaluronidasy alfa.

Pomocné látky se známým účinkem:

- rekombinantní vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
rHuPH20 je purifikovaný glykoprotein obsahující 447 aminokyselin produkovaný buňkami vaječníků křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

- Sodík (jako chlorid a fosforečnan).

Celkový obsah sodíku v rekombinantní vorhyaluronidase alfa je 4,03 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

IG 10% je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý či bledě žlutý roztok. Roztok má pH 4,6 až 5,1 a osmolalitu 240 až 300 mosmol/kg.

rHuPH20 je čirý bezbarvý roztok. Roztok má pH 6,5 až 8,0 a osmolalitu 290 až 350 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u:

- syndromů primární imunodeficiencie (PID) s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4),
- sekundárních imunodeficiencí (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF)*, nebo mají hladinu IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek po podání pneumokokových polysacharidových a polypeptidových antigenních vakcín.

Imunomodulační léčba dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u:

- chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci s IVIg.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě poruch imunitního systému.

Léčivý přípravek se má podávat subkutánní (s.c.) cestou. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci.

Dávka je u každého pacienta individuální, závisí totiž na farmakokinetice (PK) a klinické odpovědi. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující dávkovací režimy jsou pouze doporučením.

Dávkování

Substituční léčba při PID

Pacienti dosud neléčení imunoglobuliny

Dávka potřebná k dosažení minimální hladiny IgG 6 g/l v rovnovážném stavu je řádově 0,4 až 0,8 g/kg tělesné hmotnosti na měsíc. Dávkovací interval k udržení hladin v rovnovážném stavu se liší v rozmezí 2 až 4 týdny.

Minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení frekvence infekce může být nezbytné zvýšit dávku a snažit se o vyšší minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu (> 6 g/l).

Při zahájení léčby se doporučuje léčebné intervaly prvních infuzí postupně prodlužovat od jedné dávky jednou týdně až po jednu dávku za 3 nebo 4 týdny. Kumulativní měsíční dávka IG 10% by měla

být rozdělena do jednotýdenních, dvoutýdenních atd. dávek podle naplánovaných léčebných intervalů přípravkem HyQvia.

Pacienti dříve léčení intravenózním imunoglobulinem (IVIg)

U pacientů, kteří přecházejí přímo z IVIg nebo kteří dříve dostávali porovnatelnou dávku IVIg, má být léčivý přípravek podáván ve stejné dávce a se stejnou četností jako jejich předchozí IVIg léčba. Pokud byli dříve pacienti na 3týdenním dávkovacím režimu, zvýšení intervalu na 4 týdny lze dosáhnout podáváním stejných týdenních ekvivalentů.

Pacienti dříve léčení subkutánním imunoglobulinem (SCIg)

Úvodní dávka léčivého přípravku je stejná jako u SCIg léčby, lze ji však přizpůsobit 3 nebo 4týdennímu intervalu. První infuze má být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem.

Substituční léčba při SID

Doporučená dávka přípravku je 0,2 až 0,4 g/kg každé 3 až 4 týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; zvýšení dávky může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, když je pacient nadále bez infekce.

Imunomodulační léčba při CIDP

Před zahájením léčby má být týdenní odpovídající dávka vypočítána vydělením plánované dávky plánovaným intervalem dávky v týdnech. Typické rozmezí intervalu dávkování přípravku HyQvia je 3 až 4 týdny. Doporučená subkutánní dávka je 0,3 až 2,4 g/kg tělesné hmotnosti za měsíc podávaná v 1 nebo 2 infuzích během 1 nebo 2 dnů.

Při úpravě dávky má být primárním hlediskem klinická odpověď pacienta. K dosažení požadované klinické odpovědi může být nutné upravit dávku. Při klinickém zhoršení může být dávka zvýšena na doporučené maximum 2,4 g/kg měsíčně. Pokud je pacient klinicky stabilní, je zapotřebí pravidelné snižování dávky, aby bylo možné sledovat, zda pacient ještě potřebuje IG terapii.

Doporučuje se použít titrační schéma, které umožňuje postupné zvyšování dávky v průběhu času (ramp-up), aby byla zajištěna snášenlivost pacienta až do dosažení plné dávky. Během titračního schématu musí být pro první a druhou infuzi dodržena vypočítaná dávka přípravku HyQvia a doporučené intervaly mezi dávkami. V závislosti na uvážení ošetřujícího lékaře mohou být u pacientů, kteří dobře snášejí první 2 infuze, podávány další infuze s postupným zvyšováním dávek a dávkovacích intervalů s ohledem na objem a celkovou dobu infuze. Zrychlené titrační schéma může být zváženo, pokud pacient snáší objemy s.c. infuzí a první 2 infuze. Dávky menší nebo rovné 0,4 g/kg mohou být podávány bez titračního schématu, pokud pacient vykazuje přijatelnou snášenlivost.

Pacienti musí dostávat stabilní dávky* IVIg. Před zahájením léčby léčivým přípravkem má být týdenní odpovídající dávka vypočítána vydělením poslední dávky IVIg intervalem dávky IVIg v týdnech. Počáteční dávka a četnost dávkování je stejná jako u předchozí léčby IVIg pacienta. Typický rozsah dávkovacího intervalu pro přípravek HyQvia je 4 týdny. Pro pacienty s menší četností dávkování IVIg (delší než 4 týdny) lze dávkovací interval převést na 4 týdny při zachování stejné měsíční odpovídající dávky IgG.

Jak je uvedeno v tabulce níže, vypočtená týdenní dávka (1. infuze) má být podána 2 týdny po poslední infuzi IVIg. Jeden týden po první dávce má být podána další týdenní odpovídající dávka (2. infuze). Titrační schéma může trvat až 9 týdnů (tabulka 1) v závislosti na dávkovacím intervalu a snášenlivosti.

**(Rozdíly v dávkovacím intervalu až ± 7 dní nebo množství měsíční odpovídající dávky až ± 20 % mezi infuzemi IgG subjektu se považují za stabilní dávku.)*

Tabulka 1: Doporučená dávka IVIg pro titrační schéma dávky infuze přípravku HyQvia

Týden*	Číslo infuze	Interval dávek	Příklad pro 100 g podávaných každé 4 týdny
1	Bez infuze		
2	1. infuze	týdenní dávka	25 g
3	2. infuze	týdenní dávka	25 g
4	3. infuze	2týdenní dávka	50 g
5	Bez infuze		
6	4. infuze	3týdenní dávka	75 g
7	Bez infuze		
8	Bez infuze		
9	5. infuze	4týdenní dávka	100 g (dosaženo plné dávky)

**1. infuze začíná 2 týdny po poslední dávce IVIg*

V daný den podání infuze nesmí maximální objem infuze překročit 1200 ml u pacientů s hmotností ≥ 40 kg nebo 600 ml u pacientů s hmotností < 40 kg. Předpokládejme, že je překročen limit maximální denní dávky nebo pacient nesnáší objem infuze. V takovém případě lze dávku podat během více dní v rozdělených dávkách s intervalem 48 až 72 hodin mezi dávkami, aby se vstřebala tekutina infuze na místě (místech) infuze. Dávku lze podat až na 3 infuzní místa s maximálním objemem infuze 600 ml na místo (nebo objemem, který je snášen). Pokud použijete tři místa, maximální objem je 400 ml na místo.

Pediatrická populace

Substituční léčba

Dávkovací schéma u dětí a dospívajících (0 až 18 let) je stejné jako dávkování u dospělých. Dávkování je založeno na tělesné hmotnosti a upravuje se podle klinického výsledku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Imunomodulační léčba

Dávkovací schéma u dětí a dospívajících (0 až 18 let) je stejné jako dávkování u dospělých. Dávkování je založeno na týdenní odpovídající dávce a upravuje se podle klinického výsledku. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tento přípravek je určen pouze k subkutánnímu podání, nepodávejte ho intravenózně.

Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rHuPH20 (viz bod 6.5). Obsah injekční lahvičky s rHuPH20 má být podán celý bez ohledu na to, zda se podává celý obsah injekční lahvičky s IG 10%, či nikoli.

Tyto 2 složky léčivého přípravku se musí podat jedna po druhé stejnou subkutánní jehlou počínaje rHuPH20 následovanou IG 10%.

Příklad: Pacientovi je předepsáno 110 gramů (g) přípravku HyQvia: To bude vyžadovat 3 injekční lahvičky po 30 g a 1 injekční lahvičku po 20 g pro celkovou dávku 110 g/1 100 ml IG 10 % přípravku HyQvia. Objem rHuPH20 bude $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Pokud je dávka větší než 120 g, lze přípravek HyQvia podat během více dní v rozdělených dávkách s intervalem 48 až 72 hodin mezi dávkami, aby došlo k vstřebání tekutiny infuze na místě (místech) infuze.

Během subkutánního podání imunoglobulinu, včetně přípravku HyQvia, nebo po něm může dojít k prosakování v místě infuze. Zvažte použití delších jehel (12 mm nebo 14 mm) a/nebo více než jednoho místa aplikace infuze. Jakákoli změna velikosti jehly musí proběhnout pod dohledem ošetřujícího lékaře.

Domácí léčba

V případě, že je subkutánní infuze přípravku HyQvia zamýšlena pro domácí léčbu, má ji zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s vedením pacientů při domácí léčbě. Pacient nebo pečovatel musí být poučen o infuzních technikách, použití infuzní pumpy nebo injektomatu, o vedení deníku léčby, o rozpoznání možných závažných nežádoucích účinků a o tom, jak postupovat, v případě, že se tyto účinky objeví.

Přípravek HyQvia lze podat v plné terapeutické dávce až do 3 míst infuze až každé 4 týdny. Upravte frekvenci a počet míst aplikace infuze na základě objemu, celkové doby infuze a snášenlivosti tak, aby pacient dostával stejnou týdenní odpovídající dávku. Pokud pacient dávku vynechá, podejte vynechanou dávku co možná nejdříve a poté pokračujte v plánovaných aplikacích.

Podání s pomocí zdravotnického prostředku

Složka IG 10% má být podávána infuzní pumpou. Složka rHuPH20 může být podána ručně nebo infuzní pumpou. Pro rychlost průtoku 300 ml za hodinu na jedno místo aplikace může být nutné použít jehlu o velikosti 24 gauge. Pokud jsou možné pomalejší rychlosti, lze použít jehly o menším průměru. U injekční lahvičky velikosti 1,25 ml s rHuPH20 použijte k natažení obsahu injekční lahvičky jehlu o velikosti 18 do 22 gauge, abyste zabránili protlačení zátky skrz či odříznutí malé části zátky jehlou (tzv. „coring“). U všech ostatních velikostí injekční lahvičky lze k natažení obsahu injekční lahvičky použít prostředek s jehlou nebo bez jehly.

Místo aplikace infuze

Doporučené místo (místa) aplikace infuze léčivého přípravku jsou střední až horní oblast břicha a stehna. Pokud jsou k aplikaci infuze použita 2 místa, měla by se nacházet na opačných stranách těla. Pokud jsou použita tři místa infuze, mají být tato místa alespoň 10 cm od sebe. Vyhýbejte se kostním výčnělkům či zjizveným oblastem. Přípravek nesmí být aplikován do místa s infekcí nebo akutním zánětem ani do jeho okolí kvůli nebezpečí rozšíření lokální infekce. Vyhněte se vzdálenosti alespoň 5 cm od pupku.

Rychlost infuze

Doporučuje se rHuPH20 podávat konstantní rychlostí a rychlost aplikace IG 10% se nemá zvyšovat nad doporučenou rychlost, především pak ne tehdy, pokud pacienti s léčbou přípravkem HyQvia právě začali.

První plná dávka roztoku rHuPH20 se aplikuje rychlostí 1 až 2 ml za minutu (nebo 60 ml/hod až 120 ml/hod) na jedno místo aplikace nebo podle snášenlivosti. Do 10 minut od podání rHuPH20 zahajte podání infuze plné dávky IG 10% pro jedno místo stejným setem se subkutánní jehlou.

Doporučují se následující rychlosti infuze IG 10% na místo aplikace.

Tabulka 2: Doporučené rychlosti infuze IG 10% na místo aplikace

Interval/minut	Pacienti < 40 kg		Pacienti ≥ 40 kg	
	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)	První 2 infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)
10 minut	5	10	10	10

	Pacienti < 40 kg		Pacienti ≥ 40 kg	
10 minut	10	20	30	30
10 minut	20	40	60	120
10 minut	40	80	120	240
Zbytek infuze	80	160	240	300

Jestliže pacient snáší počáteční infuze v plné dávce na místo aplikace a při maximální rychlosti, může se dle přání lékaře a pacienta zvážit zvýšení rychlosti následných infuzí.

Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem a jeho přípravě před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek HyQvia se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně.

Hypersenzitivita na léčivou látku (IgG) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zejména ve velmi vzácných případech deficitu IgA, kdy má pacient proti IgA protilátky.

Známá systémová hypersenzitivita na hyaluronidasu nebo rHuPH20.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Bezpečnostní opatření pro použití

Pokud je přípravek HyQvia náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok.

Používejte doporučené rychlosti infuze uvedené v bodě 4.2. Pacienty je nutné důsledně sledovat v průběhu celé infuze, a to především pacienty začínající s léčbou.

Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo (ve vzácných případech) jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze.

Potenciálním komplikacím je často možné předejít následujícími opatřeními:

- podáváním přípravku zpočátku pomalu (viz bod 4.2).
- zajištěním pečlivého monitorování výskytu jakýchkoli příznaků u pacientů v průběhu celé infuze. Případný výskyt nežádoucích účinků během první infuze a během jedné hodiny po první infuzi je třeba sledovat zvláště u pacientů dosud neléčených normálním lidským imunoglobulinem, pacientů převedených z alternativního přípravku nebo u pacientů, u kterých od předchozí infuze uběhl delší časový úsek.

Všechny ostatní pacienty je nutné sledovat po dobu alespoň 20 minut po podání.

Pokud je léčba aplikována doma, má být k dispozici dohled jiné zodpovědné osoby pro případ, že bude nutné řešit nežádoucí účinky nebo přivolat pomoc, vyskytne-li se závažný nežádoucí účinek. Pacienti, kteří si přípravek aplikují sami doma, a/nebo jejich dohled mají být rovněž vyškoleni v rozpoznání časných známek reakcí přecitlivělosti.

V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku okamžitě ukončete infuzi a zahajte u pacienta léčbu šoku.

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné chronické změny kůže. Pacientům je však třeba připomenout, aby hlásili jakýkoli chronický zánět, uzlíky nebo zánět, který se objeví v místě infuze a trvá déle než několik dnů.

Hypersenzitivita na IG 10%

Pravé reakce přecitlivělosti jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit se zvláštní opatrností. Pacienti s protilátkami proti IgA, u nichž zůstává léčba SCIg jedinou možností, by měli být léčeni přípravkem HyQvia pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Normální lidský imunoglobulin může vzácně vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali.

- Pokud u pacienta hrozí vysoké riziko alergické reakce, léčivý přípravek by měl být podáván pouze tehdy, je-li pro případ život ohrožujících reakcí dostupná podpůrná péče.
- Pacienty je nutné informovat o časných známkách anafylaxe/hypersenzitivity (kopřivka, svědění, generalizovaná kopřivka, tíseň na hrudi, sípot a hypotenze).
- V závislosti na závažnosti související reakce a na léčebných postupech je možné tomuto typu reakce předejít premedikací.
- Pokud je známa anafylaktická reakce nebo závažná hypersenzitivita na lidský imunoglobulin, je nutné to uvést do záznamů pacienta.

Hypersenzitivita na rHuPH20

Jakékoli podezření na reakci podobnou alergické nebo anafylaktické reakci po podání rHuPH20 vyžaduje okamžité přerušování infuze a – podle konkrétní potřeby – zahájení standardního léčebného postupu.

Imunogenita rHuPH20

U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek a neutralizačních protilátek proti rHuPH20. Existuje možnost, že takové protilátky budou zkříženě reagovat s endogenní hyaluronidasou, o níž je známo, že je exprimována ve varlatech, epididymis a spermiiích dospělých mužů. Není známo, zda mají tyto protilátky nějaký klinický význam u lidí (viz bod 4.8).

Tromboembolismus

S použitím imunoglobulinů byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody, včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před použitím imunoglobulinů musí být pacienti dostatečně hydratováni. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu tromboembolické příhody (charakteristikami pacientů v této skupině může být např. pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza cévního onemocnění nebo trombotických příhod, získané nebo dědičné trombofilní poruchy, dlouhodobá mobilizace, těžká hypovolemie a onemocnění, která zvyšují viskozitu krve), je třeba postupovat s opatrností. Sledujte, zda nedochází ke známkám a příznakům trombózy a vyšetřete viskozitu krve u pacientů s rizikem hyperviskozity. K trombóze může dojít i v nepřítomnosti známých rizikových faktorů.

Pacienti by měli být poučeni o prvních příznacích tromboembolických příhod, včetně dýchavičnosti, bolesti a otoku končetin, fokálních neurologických deficitů a bolesti na hrudi. Měli by být také instruováni, aby neprodleně po nástupu těchto příznaků kontaktovali svého lékaře.

Hemolytická anémie

Imunoglobulinové přípravky obsahují protilátky proti krevním skupinám (např. A, B, D), které se mohou chovat jako hemolyziny. Tyto protilátky se vážou na epitopy erytrocytů (ery), (což lze detekovat jako pozitivitu přímého antiglobulinového testu [PAT (přímý Coombsův test)]) a vzácně mohou způsobit hemolýzu. Příjemci imunoglobulinových přípravků mají být sledováni, zda se u nich neprojeví klinické známky a příznaky hemolýzy.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Ve spojení s IVIg a SCIG léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Příznaky obvykle začaly do několika hodin až 2 dnů po podání imunoglobulinové léčby. Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích, které zahrnují silnou bolest hlavy, ztuhlost krku, ospalost, horečku, fotofobii, nevolnost a zvracení. Přerušeni imunoglobulinové léčby může vést k remisi AMS bez následků do několika dnů. Studie s mozkomíšním mokem jsou často pozitivní s pleocytózou až několik tisíc buněk na mm³, především z řad granulocytů, a se zvýšením hladin proteinů až na několik stovek mg/dl.

AMS se může častěji objevovat ve spojitosti s vysokodávkovou (2 g/kg) IVIg léčbou. V údajích získaných po uvedení přípravku na trh nebyla pozorována žádná zjevná korelace mezi AMS a vyššími dávkami. Vyšší výskyt AMS byl pozorován u žen.

Interference se sérologickými testy

Po imunoglobulinové infuzi může mít přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti povrchovým antigenům erytrocytů (např. A, B, D) může interferovat s některými sérologickými testy na protilátky proti erytrocytům, např. přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test).

Infuze imunoglobulinových přípravků mohou vést k falešně pozitivním výsledkům analýz k diagnostice plísňových infekcí, které závisí na detekci β -D-glukanů. Tento stav může přetrvávat týdny po infuzi přípravku.

Přenosná agens

Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rHuPH20) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Toto se vztahuje také na neznámé a nově vznikající viry a jiné typy patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u tzv. obalených virů, například u viru lidské imunodeficiencie (HIV), viru hepatitidy B (HBV) a viru hepatitidy C (HCV), a u neobalených virů hepatitidy A (HAV) a parvoviru B19.

Klinické nálezy potvrzují, že k přenosu viru hepatitidy typu A nebo parvoviru B19 pomocí imunoglobulinů nedochází, a předpokládá se, že obsah protilátek významně přispívá k protivirové ochraně.

Obsah sodíku

Složka IG 10% je v podstatě „bez sodíku“. V rHuPH20 je obsaženo následující množství (mg) sodíku v jedné injekční lahvičce:

- 1,25 ml obsahuje 5,0 mg sodíku.
- 2,5 ml obsahuje 10,1 mg sodíku.
- 5 ml obsahuje 20,2 mg sodíku.
- 10 ml obsahuje 40,3 mg sodíku.
- 15 ml obsahuje 60,5 mg sodíku.

To odpovídá 0,25 až 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé atenuované virové vakcíny

Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíců narušit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, jako jsou spalničky, zarděnky, příušnice a plané neštovice. Po aplikaci tohoto léčivého přípravku je třeba vyčkat 3 měsíce před vakcinací živou atenuovanou vakcínou. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkováných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku při podávání těhotným ženám nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, a proto by se měl tento přípravek podávat těhotným ženám a kojícím matkám pouze s opatrností.

Devět žen, které prodělaly léčbu přípravkem HyQvia, bylo zařazeno do prospektivního, nekontrolovaného, multicentrického peregistračního registru těhotných žen (studie 161301). Z 8 těhotenství, jejichž výsledek je znám, jich 8 skončilo porodem živého dítěte s normálním APGAR skóre. U porodů nedošlo k žádným specifickým komplikacím. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody související s tímto léčivým přípravkem. Čtyři (4) matky byly testovány na přítomnost vzájemných nebo neutralizačních protilátek proti rHuPH20. Žádné protilátky nebyly zjištěny.

Bylo prokázáno, že imunoglobulinové přípravky prochází placentou, ve třetím trimestru stoupající měrou. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že není třeba očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod a novorozence.

Byly provedeny studie vývojové a reprodukční toxicity rHuPH20 u myší a králíků. S protilátkami anti-rHuPH20 nebyly spojeny žádné nežádoucí účinky na březost a vývoj plodu. V těchto studiích byly mateřské protilátky proti rHuPH20 přeneseny do potomka in utero. Účinky protilátek proti složce rHuPH20 tohoto léčivého přípravku na lidské embryo nebo na vývoj lidského plodu nejsou v současnosti známy (viz bod 5.3).

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny, které do těla vstupují sliznicemi. V rámci registru těhotných žen (studie 161301) bylo kojeno jedno dítě. Všechny nežádoucí příhody byly hlášeny jako nesouvisející s dřívější či současnou léčbou přípravkem HyQvia.

Fertilita

V současnosti nejsou k dispozici žádné klinické údaje o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku s ohledem na fertilitu.

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nenaznačují, že by IG 10% měl negativní vliv na fertilitu.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky rHuPH20 na reprodukční potenciál při dávkách používaných k usnadnění aplikace IG 10% (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některými nežádoucími účinky spojenými s tímto léčivým přípravkem, např. závratěmi, může být narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, mají před řízením nebo obsluhou strojů počkat, až tyto účinky odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

IG 10%

Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní poloviny zad.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v izolovaných případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, kteří při předchozí aplikaci přípravku nejevili žádné známky hypersenzitivity.

Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zahřátí, svědění, zhmoždění a vyrážka.

V souvislosti s lidským normálním imunoglobulinem byly pozorovány případy přechodné aseptické meningitidy, přechodné hemolytické reakce, zvýšení hladin kreatininu v séru a/nebo akutní renální selhání (viz bod 4.4).

U IVIg a SCIG byly vzácně pozorovány tromboembolické reakce, např. infarkt myokardu, mozková příhoda, plicní embolie a hluboká žilní trombóza.

Bezpečnost ve vztahu k přenosným agens viz bod 4.4.

rHuPH20

Nejčastější nežádoucí účinky uváděné během postmarketingového užívání rHuPH20 v podobném složení podávané subkutánně za účelem disperze a absorpce subkutánně aplikovaných tekutin nebo léčivých přípravků byly mírné lokální reakce v místě infuze jako např. erytém a bolest. V souvislosti s aplikací velkého objemu subkutánních tekutin byl nejčastěji hlášen otok.

Protilátky proti rHuPH20

Celkem u 13 z 83 pacientů, kteří se účastnili pilotní studie PID, se vytvořily protilátky schopné navázat se na rHuPH20 alespoň jednou během klinické studie. Tyto protilátky nebyly schopny rHuPH20 neutralizovat. Nelze prokázat žádnou časovou souvislost mezi nežádoucími účinky a přítomností protilátek anti-rHuPH20. U pacientů, u nichž došlo k vytvoření protilátek proti rHuPH20, nedošlo ke zvýšení incidence ani závažnosti nežádoucích účinků.

Ve studiích CIDP, které zahrnovaly 289 pacientů-roků sledování, se celkem u 16 ze 132 pacientů dostávajících přípravku rHuPH20 alespoň jednou vyvinuly anti-rHuPH20 vazebné protilátky. U dvou subjektů se vytvořily neutralizační protilátky proti rHuPH20. U pozitivitu vazebných nebo neutralizačních protilátek nebyly zjištěny žádné problémy s účinností nebo bezpečností.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku HyQvia byla hodnocena u 228 pacientů, kteří dostali celkem 7 287 infuzí v 6 klinických studiích. To zahrnovalo 4 klinické studie (160602, 160603, 160902 a 161101) u 124 pacientů s PID, kteří dostali 3 202 infuzí, a 2 klinické studie (161403 Epoch 1 a 161505) u 104 pacientů s CIDP, kteří dostali 4 085 infuzí přípravku HyQvia.

Níže uvedená tabulka je vytvořena podle klasifikace tříd orgánových systémů MedDRA (27.1) (SOC a preferovaný termín).

Četnosti byly stanoveny s použitím následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Četnost nežádoucích účinků (NÚ) na infuzi hlášená u pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 a 161505) a postmarketingovém sledování, hlášená četnost na pacienta nebo na infuzi.

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta n = 228	Četnost na infuzi n = 7 287
Infekce a infestace	Aseptická meningitida*	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Časté
	Závrať	Časté	Méně časté
	Migréna	Časté	Méně časté
	Parestezie	Časté	Méně časté
	Pocit pálení	Časté	Méně časté
	Třes	Časté	Vzácné
	Cévní mozková příhoda a ischemická cévní mozková příhoda	Méně časté	Vzácné
Srdeční poruchy	Tachykardie a sinusová tachykardie	Časté	Méně časté
Cévní poruchy	Hypertenze a zvýšený krevní tlak	Velmi časté	Méně časté
	Hypotenze	Časté	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté	Časté
	Bolest břicha, jeho horní a dolní poloviny a citlivost	Velmi časté	Méně časté

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta n = 228	Četnost na infuzi n = 7 287
	Průjem	Velmi časté	Méně časté
	Zvracení	Velmi časté	Méně časté
	Břišní distenze	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém	Časté	Méně časté
	Svědění	Časté	Méně časté
	Vyrážka, vyrážka erytematózní, makulární, makulopapulózní a papulární	Časté	Méně časté
	Kopřivka	Časté	Méně časté
	Hyperhidróza	Časté	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie	Časté	Méně časté
	Artralgie	Velmi časté	Méně časté
	Diskomfort v končetině a bolest v končetině	Časté	Méně časté
	Bolest zad	Časté	Méně časté
	Ztuhlost kloubu	Méně časté	Méně časté
	Muskuloskeletální bolest hrudníku	Časté	Méně časté
	Bolest třísla	Časté	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Hemosiderinurie	Časté	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální reakce (celkově)	Velmi časté	Velmi časté
	- Diskomfort v místě infuze, bolest v místě infuze, bolest v místě injekce, bolest v místě vpichu a bolestivost	Velmi časté	Časté
	- Erytém v místě infuze a erytém v místě injekce	Velmi časté	Časté
	- Edém v místě infuze, edém v místě injekce, otok v místě infuze, otok v místě injekce a otok (lokální)	Velmi časté	Časté
	- Pruritus v místě infuze, pruritus v místě injekce, pruritus v místě vpichu a vulvovaginální pruritus	Velmi časté	Časté
	- Reakce související s infuzí	Časté	Méně časté
	- Modřina v místě infuze, modřina v místě injekce, hematoma v místě infuze, hematoma v místě injekce, krvácení v místě infuze a modřina v místě vpichu	Časté	Méně časté
	- Reakce v místě infuze, reakce v místě injekce a reakce v místě vpichu	Časté	Méně časté
	- Hmota v místě infuze, hmota v místě injekce a nodul v místě infuze	Časté	Méně časté
	- Změna barvy místa infuze	Časté	Méně časté
	- Vyrážka v místě infuze a vyrážka v místě injekce	Časté	Méně časté
	- Indurace v místě infuze a indurace v místě injekce	Časté	Méně časté
	- Pocit tepla v místě infuze	Časté	Vzácné
	- Parestézie v místě infuze a parestézie v místě injekce	Časté	Vzácné
	- Zánět v místě infuze	Časté	Vzácné
	- Prosakování v místě infuze*	Není známo	Není známo
Pocit horka a pyrexie	Velmi časté	Časté	

Třída orgánových systémů podle MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinky	Četnost na pacienta n = 228	Četnost na infuzi n = 7 287
	Onemocnění podobající se chřipce*	Není známo	Není známo
	Astenie, únava, letargie a malátnost	Velmi časté	Časté
	Zimnice	Časté	Méně časté
	Edémy, periferní edémy a otoky (systémové)	Časté	Méně časté
	Lokalizovaný edém, periferní otok a edém kůže	Časté	Méně časté
	Gravitační edém, edém genitálií, otok šourku a vulvovaginální otok	Časté	Vzácné
Vyšetření	Coombsův přímý test pozitivní a Coombsův test pozitivní	Časté	Vzácné

* Nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastějšími lokálními reakcemi pozorovanými během pivotních klinických studií byla bolest v místě infuze, erytém v místě infuze a edém v místě infuze. Většina lokálních reakcí byla mírné závažnosti a sama odezněla. Ve studiích PID byly 2 případy lokálních nežádoucích účinků závažné (bolest v místě infuze a otok v místě infuze) a ve studiích CIDP byly 4 případy závažné (extravazace místa infuze, zánět místa infuze, pruritus místa infuze a reakce v místě infuze). Ve studiích PID se objevily 2 případy dočasného genitálního edému; jeden z nich byl považován za závažný, kdy došlo k difuzi léčivého přípravku z místa infuze v břiše. Ve studiích CIDP se objevil jeden případ genitálního edému (otok penisu) mírné závažnosti. Nebyly pozorovány žádné kožní změny, které by v průběhu klinické studie neodezněly.

Pediatrická populace

PID

V pivotní studii 160603 měli 2 z 24 pediatrických pacientů titr celkových protilátek anti-rHuPH20 nejméně 1 : 160. Žádný z nich neměl neutralizační protilátky.

Prospektivní multicentrická studie fáze 4 v Evropě hodnotila 42 pediatrických subjektů (ve věku od 2 do < 18 let), které dostaly předchozí imunoglobulinovou terapii (studie 161504). Nebyly identifikovány žádné nové obavy týkající se bezpečnosti. Žádný subjekt nebyl pozitivní (titr \geq 160) na vazebné protilátky anti-rHuPH20. Bylo zjištěno, že přípravek HyQvia je u pediatrických subjektů s PIDD (primary immune deficiency disease - primární imunodeficientní onemocnění) bezpečný a snášený (ve věku od 2 do < 18 let).

Výsledky klinických studií ukázaly, že bezpečnostní profily u pediatrické populace jsou podobné těm pozorovaným u dospělé populace (včetně povahy, četnosti, závažnosti a reverzibility nežádoucích účinků).

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

Starší pacienti

Primární imunodeficience

Poregistrační studie bezpečnosti (EU 161302, US 161406) zahrnovaly 15, resp. 77 starších pacientů. Celkově nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s PID staršími 65 let a těmi ve věku mezi 18 a 65 lety.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Následky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro extravaskulární podání, ATC kód: J06BA01.

Mechanismus účinku

Složka IG 10% poskytuje léčebný účinek tohoto léčivého přípravku. Složka rHuPH20 usnadňuje disperzi a absorpci IG 10%.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem opsonizujících a neutralizačních protilátek proti infekčním agens. Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v normální populaci. Obvykle se připravuje z nashromážděné lidské plazmy od nejméně 1 000 dárců. Distribuci podtříd IgG má v podobném poměru, jaký je v nativní lidské plazmě. Adekvátní dávky normálního lidského imunoglobulinu mohou zvýšit abnormálně nízké hladiny IgG do jejich normálního rozmezí. Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba, není plně objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je rozpustná rekombinantní forma vorhyaluronidasy alfa, která zvyšuje propustnost podkožní tkáně dočasnou depolymerizací hyaluronanu. Hyaluronan je polysacharid nacházející se v mezibuněčné hmotě pojivové tkáně. Je depolymerován přirozeně se vyskytujícím enzymem hyaluronidasou. Na rozdíl od stabilních strukturních složek intersticiální matrix má hyaluronan velmi rychlý obrát s poločasem přibližně 0,5 dnů. Složka rHuPH20 přípravku HyQvia působí místně. Účinky hyaluronidasy jsou reverzibilní a permeabilita podkožní tkáně se obnoví do 24 až 48 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

PID

Účinnost a bezpečnost přípravku HyQvia byly vyhodnoceny ve studii fáze 3 (160603) u 83 pacientů s PID. Pacienti jím byli léčeni ve 3- nebo 4týdenních léčebných intervalech po celkovou

dobu 12 měsíců (po krátkém období titrace). Dávka se zakládala na předchozí léčbě intravenózním IG 10% (320 až 1 000 mg/kg tělesné hmotnosti /4 týdny) a byla individuálně uzpůsobena, aby byly v průběhu studie zajištěny adekvátní hladiny IgG.

Výsledky studie ukázaly četnost ověřených akutních závažných bakteriálních infekcí za rok během léčby přípravkem HyQvia 0,025 (horní limit jednostranného 99% konfidenčního intervalu 0,046). Celková četnost infekcí byla menší během podávání přípravku HyQvia než během 3měsíční intravenózní aplikace IG 10%: bodový odhad četnosti všech infekcí za rok byl 2,97 (95% CI: 2,51 až 3,47) u přípravku HyQvia a 4,51 (95% CI: 3,50 až 5,69) u nitrožilních infuzí IG 10%.

Téměř všichni pacienti byli schopni dosáhnout stejného dávkového intervalu přípravku HyQvia, jaký měli u intravenózní aplikace. Sedmdesát osm (78) z 83 (94 %) pacientů dosáhlo stejného 3- nebo 4týdenního dávkování; u jednoho pacienta bylo změněno 4týdenní dávkování na 3týdenní, u jednoho pacienta bylo změněno 4týdenní dávkování na 2týdenní a u jednoho pacienta bylo změněno 3týdenní dávkování na 2týdenní (2 pacienti odstoupili během období titrace).

Medián míst infuze za měsíc u přípravku HyQvia byl 1,09, což je o něco méně než medián míst intravenózní infuze IG 10% použitých v této studii (1,34) a podstatně méně než medián míst infuze ve studii subkutánní aplikace IG 10% (21,43).

Celkem šedesát šest (66) pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3, se zúčastnilo prodloužené studie (160902) hodnotící dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku HyQvia u PID. Celková kombinovaná expozice pacientů s PID v obou studiích byla 187,69 paciento-roků; nejdelší expozice činila u dospělých pacientů 3,8 roku a u pediatrických pacientů 3,3 roky.

Studie 161302 (EU):

Tato neintervenční poregistrační studie bezpečnosti zaměřená na dlouhodobou bezpečnost přípravku HyQvia u pacientů léčených přípravkem HyQvia byla prováděna přibližně 6 let. Do studie bylo zařazeno celkem 111 dospělých pacientů. Průměrný věk populace ve studii byl 46,2 let (standardní odchylka [SD] = 14,69) a 14,2 % pacientů (n = 15) bylo ve věku 65 let nebo starších. Více než polovina pacientů byly ženy (n = 60, 56,6 %), přičemž 56,7 % z nich bylo ve fertilním věku. Tato studie potvrzuje známý bezpečnostní profil přípravku HyQvia.

Studie 161406 (US):

Tato neintervenční poregistrační studie bezpečnosti zaměřená na dlouhodobou bezpečnost přípravku HyQvia byla prováděna přibližně 6 let. Do studie bylo zařazeno celkem 253 dospělých pacientů s PID. Medián věku byl 57,0 let, 30,4 % (n = 77) bylo ve věku 65 let nebo starších a 79,1 % (n = 200) byly ženy, přičemž 22,5 % z nich (n = 45) bylo ve fertilním věku. Tato studie potvrzuje známý bezpečnostní profil přípravku HyQvia.

CIDP

Studie 161403 (ADVANCE-1):

V multicentrické randomizované placebem kontrolované studii fáze 3 podstoupilo 132 dospělých subjektů s CIDP hodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti přípravku HyQvia jako udržovací léčby k prevenci recidivy, která umožňovala podání celkové terapeutické dávky samotným pacientem každé 2 až 4 týdny. Do studie byly zařazeny subjekty ≥ 18 let (muži nebo ženy) v době screeningu, které měly zdokumentovanou diagnózu jisté nebo pravděpodobné CIDP dle kritérií Evropské federace neurologických společností / společnosti zabývající se onemocněními periferních nervů (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) z roku 2010. Všechny způsobilé subjekty v minulosti odpovídaly na léčbu IgG (částečné nebo celkové vyléčení neurologických příznaků a deficitů) a dostávaly stabilní dávku léčby IVIg v rozsahu dávky odpovídajícímu kumulativní měsíční dávce 0,4 až 2,4 g/kg tělesné hmotnosti podávané intravenózně po dobu alespoň 12 týdnů před screenigem. Primárním cílovým parametrem byl poměr subjektů,

u kterých došlo k recidivě, definovaný jako zvýšení o ≥ 1 bod vzhledem k výchozímu skóre před s.c. léčbou ve 2 následných upravených skóre neschopnosti INCAT (inflammatory neuropathy cause and treatment) získaných méně než sedm dnů po sobě.

Analýza primárního cílového parametru s použitím vhodných post-hoc strategií pro řešení interkurentních událostí a chybějících výsledných hodnot pomocí vícenásobné imputace ukázala míru recidivy 15,5 % (95% CI: 8,36; 26,84) u skupiny s přípravkem HyQvia a 31,7 % (95% CI: 21,96; 43,39) u skupiny s placebem. Rozdíl v léčbě byl -16,2 % (95% CI: -29,92; -1,27), což bylo ve prospěch přípravku HyQvia oproti placebu.

Studie 161505 (ADVANCE-3):

Studie 161505 byla dlouhodobá multicentrická studie fáze 3b subkutánní léčby přípravkem HyQvia u dospělých subjektů s CIDP, které podstoupily předchozí léčbu přípravkem HyQvia (nebo placebem) ve studii 161403. Primárním cílem této studie bylo shromáždit dlouhodobé údaje o bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti (pouze jako výzkumná opatření) přípravku HyQvia v dané populaci subjektů. Zařazení do této studie bylo umožněno subjektům, které dokončily studii 161403 Epoch 1 bez zhoršení CIDP. Celkem bylo zařazeno a léčeno 85 subjektů, které dokončily studii 161403 a splnily kritéria pro zařazení do studie 161505. Průměrná doba expozice přípravku HyQvia byla 31,1 měsíců (rozmezí: 0 až 77,3). Celková doba expozice byla 219,9 paciento-roků. Výsledky hodnocení bezpečnosti potvrdily známý bezpečnostní profil přípravku HyQvia a neodhalily žádné nové obavy týkající se bezpečnosti. Celkem u 10 subjektů z 77 hodnocených subjektů se během studie rozvinula recidiva CIDP. Šestiměsíční míra recidivy byla 0,023 a roční míra recidivy byla 0,045.

Pediatrická populace

PID

Přípravek HyQvia byl hodnocen v pivotních studiích u 24 pediatrických pacientů, včetně 13 pacientů ve věku mezi 4 a <12 lety a 11 pacientů ve věku mezi 12 a <18 lety, kteří byli léčeni až 3,3 roky s celkovou zkušeností, pokud jde o bezpečnost, odpovídající 48,66 paciento-rokům (jak je popsáno v části Klinická účinnost a bezpečnost). Mezi pediatrickými pacienty a dospělými nebyly pozorovány žádné znatelné rozdíly ve farmakodynamických účincích ani v účinnosti či bezpečnosti přípravku HyQvia. Viz body 4.2 a 4.8.

Léčivý přípravek byl hodnocen u 42 pediatrických subjektů (ve věku od 2 do < 18 let) v nekontrolované multicentrické studii fáze 4 u pediatrických subjektů, které dostaly předchozí imunoglobulinovou terapii. U pediatrických subjektů s PID nebyly identifikovány žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem HyQvia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě PID jako modelu pro substituční léčbu. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání přípravku HyQvia u PID pacientů jsou dosaženy vrcholové hladiny IgG v séru v oběhu příjemce za přibližně 3 až 5 dnů.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

PID

Farmakokinetika (PK) přípravku HyQvia byla hodnocena v klinických studiích (160601, 160602 a 160603) u pacientů s PID ve věku 12 let a starších. Údaje z klinických studií PID ukazují, že minimální sérové hladiny IgG v rovnovážném stavu lze udržet dávkovacími režimy 320 až 1 000 mg/kg tělesné hmotnosti/4 týdny podávané v intervalech 3 až 4 týdnů.

Farmakokinetické výsledky jsou uvedeny v tabulce níže spolu s údaji týkajícími se intravenózní aplikace IG 10% získanými ve stejné studii.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry přípravku HyQvia v porovnání s intravenózní aplikací IG 10%

Parametr	HyQvia Medián (95% CI) N = 60	IVIg 10% Medián (95% CI) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 až 11,2)	10,1 (9,5 až 10,9)
AUC za týden [g*dny/l]	90,52 (83,8 až 98,4)	93,9 (89,1 až 102,1)
T _{max} [dny]	5,0 (3,3 až 5,1)	0,1 (0,1 až 0,1)
Zřejmá clearance nebo clearance [ml/kg/den]	1,6 (1,4 až 1,79)	1,4 (1,2 až 1,4)
Průměrný poločas v plazmě [dny]	45,3 (41,0 až 60,2)	35,7 (32,4 až 40,4)

CIDP

Úplný farmakokinetický profil přípravku HyQvia nebyl hodnocen u pacientů s CIDP ve věku 18 let a starších v klinické studii (161403). Během studie byly hodnoceny pouze sérové minimální hladiny celkového IgG. Celkově sérové minimální hladiny celkového IgG během období léčby přípravkem HyQvia zůstaly stabilní. U subjektů, u kterých došlo k recidivě a přešly na léčbu IVIg (n = 6), se sérové minimální hladiny celkového IgG také zdály během období léčby přípravkem HyQvia nebo IVIg stabilní.

Medián minimální hladiny celkového IgG v séru u CIDP byly přibližně o 40 % vyšší než u PID.

Pediatrická populace

PID

V klinické studii s přípravkem HyQvia nebyly v minimálních plazmatických hladinách IgG v rovnovážném stavu u dospělých a pediatrických pacientů pozorovány žádné rozdíly.

CIDP

Přípravek HyQvia nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických a dospívajících pacientů (0 až 18 let) s CIDP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla.

Bezpečnost IG 10% byla prokázána v několika neklinických studiích. Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity u zvířat

jsou neproveditelné v důsledku indukce rozvoje protilátek proti heterologním proteinům a jejich rušivého vlivu.

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení kancerogenního nebo mutagenního potenciálu rHuPH20. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu u myší, králíků a opic makaka jávského vystaveným protilátkám, které se vážou na rHuPH20 a druhově specifickou hyaluronidase. U samců a samic morčat imunizovaných tak, aby vytvářeli protilátky proti hyaluronidase, byla pozorována reverzibilní infertilita. Protilátky proti hyaluronidase však neovlivňovaly reprodukci po imunizaci myší, králíků, ovcí ani opic makaka jávského. Účinky protilátek, které se vážou na rHuPH20, na fertilitu člověka nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%)

Glycin
Voda pro injekci

Injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20)

Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Lidský albumin
Dinatrium-edetát (EDTA)
Chlorid vápenatý
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%)

25, 50, 100, 200 nebo 300 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž).

Injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 nebo 15 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž).

Velikost balení:

Jedna injekční lahvička IG 10% a jedna injekční lahvička rHuPH20 v jednotce se dvěma injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Nepoužívejte zařízení pro ohřev včetně mikrovlnné trouby.

IG 10% je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý či bledě žlutý roztok. rHuPH20 je čirý bezbarvý roztok.

Léčivý přípravek je tvořen 2 injekčními lahvičkami. Obě injekční lahvičky je nutné před podáním zkontrolovat zrakem, zda neobsahují částice, nebo nedošlo ke změně zabarvení. Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, se nesmí používat.

Neprotřepávejte.

Složky přípravku HyQvia před aplikací nemíchejte.

K odstranění rHuPH20 z injekčních lahviček nepoužívejte přístupová zařízení s odvodušněním.

K přípravě a aplikaci přípravku HyQvia používejte aseptickou techniku. V případech, kdy je k získání potřebné dávky infuze potřeba více než jedna injekční lahvička léčivého přípravku IG 10% nebo rHuPH20, měly by být IG 10% nebo rHuPH20 před aplikací připraveny samostatně do příslušných zásobníků na roztok. Částečně použité injekční lahvičky musí být zlikvidovány.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. května 2013
Datum prodloužení registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.