

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 immunoglobulinum humanum normale (imunní globulin 10% nebo IG 10%) a jednou injekční lahvičkou hyaluronidasum humanum biosyntheticum (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: immunoglobulinum humanum normale 2,5 g

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 5 g

Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 10 g

Jedna injekční lahvička o objemu 200 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 20 g

Jedna injekční lahvička o objemu 300 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 30 g

Rozložení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml.

*Vytvořeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

- Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkovaný buňkami vaječníku čínského křečička (CHO) technologií rekombinantní DNA.

- Sodík (jako chlorid a jako 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 (infuze).

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

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je čirý bezbarvý roztok. Rostok má pH 6,5–8,0 a osmolaritu 290–350 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- syndromů primární imunodeficiencie 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 protilátek IgG proti pneumokokovému polysacharidu a polypeptidových antigenních vakcín

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční terapie by měla být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě imunodeficiencie.

Dávkování

Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci.

Léčivý přípravek by se měl podávat subkutánní cestou.

Při substituční terapii je dávka u každého pacienta individuální, závisí totiž na konkrétní farmakokinetice a klinické odpovědi. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Následující dávkovací režimy jsou pouze orientační:

Substituční terapie při syndromech primární imunodeficiencie (jak jsou definovány v bodě 4.1)

Pacienti dosud neléčení imunoglobuliny

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

Minimální hladiny v rovnovážném stavu by měly být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení frekvence infekce může být nezbytné zvýšit dávkování a snažit se o vyšší minimální hladiny 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 imunoglobulinem podávaným intravenózně

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

Pacienti dříve léčení subkutánně podávaným imunoglobulinem

U pacientů, jimž je aktuálně podáván imunoglobulin subkutánně, je úvodní dávka přípravku HyQvia stejná jako u subkutánní léčby, lze ji však přizpůsobit 3 - až 4týdennímu intervalu. První infuze přípravku HyQvia měla být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem.

Sekundární imunodeficiencie (jak jsou definovány v bodě 4.1.)

Doporučená dávka přípravku je 0,2–0,4 g/kg každé tři až čtyři 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.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se neliší od dávkování u dospělých, neboť dávkování v každé indikaci je dáno tělesnou hmotností a upravuje se podle klinického výsledku výše zmíněného onemocnění. 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.
- Před podáním zrakem zkontrolujte obě složky přípravku HyQvia, zda u nich nedošlo ke změně zbarvení a neobsahují částice.
- Chlazený přípravek nechte před použitím vytemperovat na pokojovou teplotu. Nepoužívejte zařízení pro ohřev včetně mikrovlnné trouby.
- Neprotřepávejte.
- Tento léčivý přípravek obsahuje dvě injekční lahvičky. Nemíchejte složky tohoto léčivého přípravku.

Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rekombinantní vorhyaluronidasu alfa, viz informace uvedené v tabulce níže. Obsah injekční lahvičky s rekombinantní vorhyaluronidasou alfa by měl být podán celý bez ohledu na to, zda se podává celý obsah injekční lahvičky s IG 10%, či nikoli. Obě složky léčivého přípravku se musí podat jedna po druhé stejnou jehlou počínaje rekombinantní vorhyaluronidasou alfa následovanou IG 10%, dle postupu popsaného níže.

Aplikační schéma přípravku HyQvia		
Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa	Normální lidský imunoglobulin 10%	
Objem (ml)	Protein (gramů)	Objem (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

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

V případě, že je subkutánní infuze přípravku HyQvia zamýšlena pro domácí léčbu, měl by ji zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s vedením pacientů při domácí léčbě. Pacienta je třeba poučit 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 použít k podání plné terapeutické dávky do jednoho nebo dvou míst až každé čtyři 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.

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 rekombinantní vorhyaluronidasou alfa použijte k natažení obsahu injekční lahvičky jehlu o velikosti 18–22 gauge, abyste zabránili protlačení zátky skrz či odříznutí malé části zátky jehlou (tzv. „coring“). U všech ostatních velikostí injekční lahvičky lze k natažení obsahu lahvičky použít prostředek s jehlou nebo bez jehly.

Doporučené místo (místa) aplikace infuze léčivého přípravku jsou střední až horní oblast břicha a stehna. Pokud jsou k aplikaci infuze použita dvě místa, měla by se nacházet na opačných stranách těla. Vyhněte 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.

Rekombinantní vorhyaluronidasu alfa se doporučuje podávat konstantní rychlostí a rychlost aplikace IG 10% by se neměla zvyšovat nad doporučenou rychlost, především pak ne tehdy, pokud pacienti s léčbou přípravkem HyQvia zrovna začali.

První plná dávka roztoku rekombinantní vorhyaluronidasy alfa se aplikuje rychlostí 1 až 2 ml za minutu na jedno místo aplikace nebo podle snášenlivosti. Do 10 minut od podání rekombinantní vorhyaluronidasy alfa 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:

Interval/minut	Pacienti < 40 kg		Pacienti ≥ 40 kg	
	První dvě infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)	První dvě infuze (ml/hod/místo aplikace)	Následující 2-3 infuze (ml/hod/místo aplikace)
10 minut	5	10	10	10
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 použití tohoto léčivého přípravku 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.

Známa systémová hypersenzitivita na hyaluronidasu nebo rekombinantní vorhyaluronidasu alfa.

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.

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, měl by 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 by měli 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 subkutánně podávanými přípravky IgG 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, 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 rekombinantní vorhyaluronidasu alfa

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

Imunogenicita rekombinantní vorhyaluronidasu alfa

U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek proti rekombinantní vorhyaluronidase alfa. Existuje možnost, že takové protilátky budou zkříženě reagovat s endogenní hyaluronidasou PH20, 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.

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.

Akutní renální selhání

U pacientů léčených intravenózními imunoglobuliny byly hlášeny závažné renální nežádoucí účinky, zejména v případě přípravků obsahujících sacharózu (přípravek HyQvia neobsahuje sacharózu).

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Ve spojení s intravenózní a subkutánní imunoglobulinovou 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. Přerušování 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) intravenózní imunoglobulinovou 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.

Důležité informace o některých složkách přípravku HyQvia

Přípravek HyQvia neobsahuje cukry.

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 plísnových infekcí, které závisí na detekci beta-D-glukanů. Tento stav může přetrvávat týdny po infuzi přípravku.

Přenosná agens

Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rekombinantní vorhyaluronidasy alfa) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabraňující 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 imunodeficiency (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“. Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa obsahuje následující množství (mg) sodíku v jedné injekční lahvičce:

1,25 ml – 5,0 mg
2,5 ml – 10,1 mg
5 ml – 20,2 mg
10 ml – 40,3 mg
15 ml – 60,5 mg

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 jako 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 očkovaných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jako 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 hodnoceních, 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 přípravkem HyQvia. Čtyři matky byly testovány na přítomnost vázajících 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 rekombinantní vorhyaluronidasy alfa u myši a králíků. S protilátkami anti-rHuPH20 nebyly spojeny žádné nežádoucí účinky na březost a vývoj plodu. V těchto studiích byly mateřské protilátky proti rekombinantní vorhyaluronidase alfa přeneseny do potomka in utero. Účinky protilátek proti složce rekombinantní vorhyaluronidasy alfa přípravku HyQvia 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 přípravku HyQvia 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 rekombinantní vorhyaluronidasy alfa na reprodukční potenciál při dávkách používaných k usnadnění aplikace IG 10% (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek HyQvia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jako např. závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) přípravku HyQvia jsou lokální reakce. Nejčastěji hlášenými systémovými NÚ byly bolest hlavy, únava a pyrexie. Většina NÚ byla mírná až středně závažná.

Normální lidský imunoglobulin

Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nevolnost, 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).

Při intravenózní a subkutánní aplikaci imunoglobulinových přípravků byly vzácně pozorovány tromboembolické reakce, např. infarkt myokardu, mozková příhoda, plicní embolie a hluboká žilní trombóza.

Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa

Nejčastější nežádoucí účinky uváděné během postmarketingového užívání rekombinantní vorhyaluronidasa alfa 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 rekombinantní vorhyaluronidase alfa

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku HyQvia byla hodnocena ve 4 klinických studiích (160602, 160603, 160902 a 161101) u 124 jedinečných pacientů s pánevním zánětlivým onemocněním, kteří dostali 3202 infuzí.

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

Četnosti na jednu infuzi 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.

Četnost nežádoucích účinků (NÚ) u přípravku HyQvia				
<u>Třída orgánových systémů, MedDRA (SOC)</u>	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, nevolnost, bolest břicha (včetně bolesti a citlivosti horní a dolní poloviny břicha), průjem	Břišní distenze	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální reakce (celkové) ^a Bolest v místě infuze (včetně diskomfortu, citlivosti, bolesti třísla)	Lokální reakce (celkové): Erytém v místě infuze, zduření v místě infuze (včetně lokálního zduření a otoku), pruritus v místě infuze (včetně vulvovaginálního pruritu) Pyrexie, astenické stavy (včetně astenie, únavy, letargie, malátnosti)	Lokální reakce (celkové): Vyblednutí místa infuze, zhmožděnina v místě infuze (včetně hematomu, krvácení), hmota v místě infuze (včetně uzlíku), teplo v místě infuze, indurace v místě infuze, edém závislý na gravitaci / zduření genitálu ^b (včetně edému genitálu, zduření scrota a vulvovaginálního zduření) Edém (včetně periferního, zduření), třesavka, hyperhidróza	Pálivý pocit
Vyšetření			Přímý Coombsův test pozitivní	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie, muskuloskeletální bolest hrudníku	Artralgie, bolest zad, bolest v končetině	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Migréna, závrať	Parestezie

Četnost nežádoucích účinků (NÚ) u přípravku HyQvia				
<u>Třída orgánových systémů, MedDRA (SOC)</u>	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Erytém, vyrážka (včetně erytematózní, papulózní, makulopapulózní), pruritus, kopřivka	
Cévní poruchy			Hypertenze, krevní tlak zvýšený	
Poruchy ledvin a močových cest				Hemosiderinurie

^a Následující NÚ nejsou uvedeny, avšak byly rovněž započítány do četnosti lokálních reakcí: pocit horka, parestezie v místě infuze.

^b Edém závislý na gravitaci / zduření genitálu byly pozorovány po podání přípravky do dolních kvadrantů břicha.

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických hodnoceních, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny tyto nežádoucí účinky (četnost těchto účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit)):

Infekce a infestace: aseptická meningitida

Poruchy imunitního systému: přecitlivělost

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: onemocnění podobající se chřipce, prosakování v místě infuze

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly u subkutánně podávaných imunoglobulinových přípravků hlášeny tyto další nežádoucí účinky:

anafylaktický šok, anafylaktická/anafylaktoidní reakce, tremor, tachykardie, hypotenze, zrudnutí, bledost, chladná akra končetin, dyspnoe, parestezie orální, otok obličeje, alergická dermatitida, muskuloskeletální ztuhlost, kopřivka v místě injekce, vyrážka v místě injekce, zvýšená alaninaminotransferáza.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mezi lokálními reakcemi pozorovanými během pilotní klinické studie bylo (u většiny infuzí) mírné zduření místa aplikace kvůli velkým objemům aplikovaným infuzí, obecně však nebylo považováno za nežádoucí účinek, pokud nezpůsobovalo pocit nepohodlí. Pouze dva případy lokálních nežádoucích účinků byly závažné – jeden případ bolesti v místě infuze a jeden případ zduření v místě infuze. Došlo ke dvěma případům přechodného otoku genitálu; jeden z nich byl považován za závažný, kdy došlo k difuzi léčivého přípravku z místa infuze v břiše. Nebyly pozorovány žádné kožní změny, které by v průběhu klinické studie neodezly.

Pediatrická populace

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).

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

4.9 Předávkování

Následky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (normální lidský imunoglobulin): imunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, ATC kód: J06BA01

Mechanismus účinku

Složka IG 10% poskytuje léčebný účinek tohoto léčivého přípravku. Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa 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.

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. Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa přípravku HyQvia působí místně. Účinky hyaluronidasy jsou reverzibilní a permeabilita podkožní tkáně se obnoví do 24 až 48 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku HyQvia byla vyhodnocena ve studii fáze 3 (160603) u 83 pacientů s pánevním zánětlivým onemocněním. Pacienti byli léčeni přípravkem HyQvia ve 3 - nebo 4týdenních léčebných intervalech po celkovou dobu 12 měsíců (po krátkém období titrace). Dávka přípravku HyQvia 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 tříměsíční 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 66 pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3, se zúčastnilo prodloužené studie (160902) hodnotící dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku HyQvia u pánevního zánětlivého onemocnění. Celková kombinovaná expozice pacientů s pánevním zánětlivým onemocněním v obou studiích byla 187,69 paciento-roků; nejdelší expozice činila u dospělých pacientů 3,8 roku a u pediatrických pacientů 3,3 roky.

Pediatrická populace

Přípravek HyQvia byl hodnocen 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.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Údaje z klinických studií přípravku HyQvia 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.

Farmakokinetika přípravku HyQvia byla vyhodnocena v klinické studii u pacientů s pánevním zánětlivým onemocněním ve věku 12 let a starších. Farmakokinetické výsledky jsou uvedeny v tabulce níže spolu s údaji týkajícími se intravenózní aplikace IG 10% získanými ve stejné studii.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

Farmakokinetické parametry přípravku HyQvia v porovnání s intravenózní aplikací IG 10%		
Parametr	HyQvia Medián (95% CI) N = 60	i.v. IG 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*dný/l]	90,52 (83,8 až 98,4)	93,9 (89,1 až 102,1)
T_{max} [dný]	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 [dný]	45,3 (41,0 až 60,2)	35,7 (32,4 až 40,4)

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla.

Bezpečnost IG 10% byla prokázána v několika neklinických studiích. Neklínické 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 rekombinantní vorhyaluronidasy alfa. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu u myši, králíků a opic makaka jávského vystaveným protilátkám, které se vážou na rekombinantní vorhyaluronidasu alfa a druhově specifickou hyaluronidasu. U samců a samic morčat imunizovaných tak, aby vytvářeli protilátky proti hyaluronidase, byla pozorována reverzibilní infertilita. Protilátky proti hyaluronidase však neovlivňovaly reprodukci po imunizaci myši, králíků, ovcí ani opic makaka jávského. Účinky protilátek, které se vážou na rekombinantní vorhyaluronidasu alfa, 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 krabičce, aby byl přípravek chráněn 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 typu I) se zátkou (bromobutylová pryž).

Injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa (rHuPH20)

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

Velikost balení:

Jedna injekční lahvička IG 10% a jedna injekční lahvička rekombinantní vorhyaluronidasy alfa v jednotce se dvěma lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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. Rekombinantní vorhyaluronidasa alfa je čirý bezbarvý roztok.

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 rekombinantní vorhyaluronidasy alfa z injekčních lahviček nepoužívejte přístupová zařízení s odvzdušněním.

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 rekombinantní vorhyaluronidasy alfa, měly by být IG 10% nebo rekombinantní vorhyaluronidasa alfa 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

09/2021

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