

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

HyQvia[®], 100 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: humani normalni imunoglobulin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek HyQvia je jedinica koja se sastoji od dve bočice: jedne bočice humanog normalnog imunoglobulina (imunoglobulin 10% ili IG 10%) i jedne bočice rekombinantne humane hijaluronidaze (rHuPH20).

Humani normalni imunoglobulin (s.c. Ig)*

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 100 mg humanog normalnog imunoglobulina (s.c. Ig)* (čistoće od najmanje 98% IgG).

Jedna bočica sa 25 mL rastvora za infuziju sadrži: 2,5 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica sa 50 mL rastvora za infuziju sadrži: 5 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži: 10 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica sa 200 mL rastvora za infuziju sadrži: 20 g humanog normalnog imunoglobulina.

Jedna bočica sa 300 mL rastvora za infuziju sadrži: 30 g humanog normalnog imunoglobulina.

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9\%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6\%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4\%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7\%$

Maksimalna količina IgA je 140 mikrograma/mL.

*Lek je proizveden iz plazme humanih donora.

Rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 160 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Jedna bočica sa 1,25 mL rastvora za infuziju sadrži: 200 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Jedna bočica sa 2,5 mL rastvora za infuziju sadrži: 400 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Jedna bočica sa 5 mL rastvora za infuziju sadrži: 800 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Jedna bočica sa 10 mL rastvora za infuziju sadrži: 1600 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Jedna bočica sa 15 mL rastvora za infuziju sadrži: 2400 jedinica rekombinantne humane hijaluronidaze.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

- Rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

Rekombinantna humana hijaluronidaza je prečišćeni glikoprotein koji sadrži 447 aminokiselina, a proizvedena je tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO).

- Natrijum (u obliku hlorida i u obliku fosfata)

Ukupan sadržaj natrijuma u rekombinantnoj humanoj hijaluronidazi je 4,03 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju

IG 10% je bistar ili slabo opalescentan i bezbojan ili bleđožut rastvor. Rastvor ima pH vrednost od 4,6 do 5,1 i osmolalnost od 240 do 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 je bistar, bezbojan rastvor. Rastvor ima pH vrednost od 6,5 do 8,0 i osmolalnost od 290 do 350 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Supstitucionna terapija kod odraslih osoba, dece i adolescenata (0 do 18 godina) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) sa narušenim stvaranjem antitela (videti odeljak 4.4).
- Sekundarnih imunodeficijencija (SID) kod pacijenata sa teškim ili ponavljajućim infekcijama, kod kojih lečenje antimikrobnim lekovima nije bilo delotvorno i koji imaju ili dokazan nedostatak stvaranja specifičnog antitela (PSAF)* ili nivo IgG u serumu <4 g/L.

*PSAF (engl. *proven specific antibody failure*) = nemogućnost postizanja najmanje dvostrukog povećanja titra IgG antitela na vaccine sa polisaharidnim i polipeptidnim antigenima pneumokoka

Imunomodularna terapija kod odraslih, dece i adolescenata (0 do 18 godina) kod:

- pacijenata sa hroničnom inflamatornom demijelinizirajućom polineuropatijom (engl. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), kao terapija održavanja nakon stabilizacije intravenskom terapijom (i.v. Ig).

4.2 Doziranje i način primene

Supstitucionu terapiju treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji Imunodeficijencije/CIDP.

Lek treba primeniti supkutano (s.c.). Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

Doza će možda morati da se individualizuje za svakog pacijenta zavisno od farmakokinetike (FK) i kliničkog odgovora. Doza zasnovana na telesnoj masi može zahtevati prilagođavanje kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom. Stoga postoje sledeće smernice o režimu doziranja

Doziranje

Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije

Pacijenti koji nisu nikada ranije primali imunoglobuline

Doza koja je potrebna za postizanje najmanje koncentracije od 6 g/L iznosi 0,4 do 0,8 g/kg telesne mase mesečno. Da bi se održalo postignuto stanje dinamičke ravnoteže, razmak između doziranja varira od 2 do 4 nedelje.

Najmanju koncentraciju IgG treba meriti i procenjivati zajedno sa incidencom infekcija. Da bi se smanjila stopa infekcija, može biti potrebno povećanje doze kako bi se dostigle veće najmanje koncentracije IgG (> 6 g/L).

Prilikom uvođenja terapije, preporučljivo je da se razmak između terapija za prve infuzije postepeno produžava sa doziranja jednom nedeljno do doziranja na svake 3 ili 4 nedelje. Ukupnu mesečnu dozu IG 10% treba primeniti u podeljenim dozama sa razmakom od jedne nedelje, dve nedelje između doza itd. u skladu sa planiranim intervalima terapije lekom HyQvia.

Pacijenti koji su ranije lečeni intravenskom primenom imunoglobulina (i.v. Ig)

Kod pacijenata koji su prešli direktno sa drugog i.v. Ig, ili koji su prethodno primili i.v. Ig dozu imunoglobulina koja je jasno dokumentovana, ovaj lek treba primeniti u istoj dozi i sa istom učestalošću kao i u prethodnoj i.v. Ig terapiji. Ukoliko su pacijenti prethodno bili na režimu doziranja sa razmakom od 3 nedelje, produžavanje razmaka na 4 nedelje se može postići primenom istih nedeljnih ekvivalenata.

Pacijenti koji su ranije lečeni supkutanom primenom imunoglobulina (s.c. Ig)

Početna doza leka je ista kao i kod s.c. Ig terapije, ali se može prilagoditi tako da se lek primenjuje na 3 ili 4 nedelje. Prva infuzija leka treba da bude primenjena nedelju dana nakon poslednje primene prethodne imunoglobulinske terapije.

Supstitucionna terapija kod SID

Preporučena doza iznosi 0,2 do 0,4 g/kg na svake tri do četiri nedelje.

Najmanje koncentracije IgG treba meriti i procenjivati zajedno sa incidencom infekcija. Dozu treba po potrebi prilagoditi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija, a povećanje može biti potrebno kod pacijenata sa perzistirajućom infekcijom. Smanjenje doze treba razmotriti kada kod pacijenta ne dolazi do pojave infekcije.

Imunomodulatorna terapija kod CIDP

Pre započinjanja terapije lekom HyQvia, nedeljnu ekvivalentnu dozu treba izračunati deljenjem planirane doze sa intervalima između planiranih doza u nedeljama. Uobičajeni raspon intervala doziranja u primeni leka HyQvia je od 3 do 4 nedelje. Preporučena doza za supkutanu primenu je od 0,3 do 2,4 g/kg telesne težine mesečno, primenjeno u sklopu 1 ili 2 sesije, tokom 1 ili 2 dana.

Klinički odgovor pacijenta treba da bude primarni element koji se razmatra pri prilagođavanju doze. možda će biti potrebno da se doza prilagodi kako bi se postigao željeni klinički odgovor. U slučaju pogoršanja kliničkog stanja, doza se može povećati do maksimalne preporučene doze od 2,4 g/kg mesečno. Ako je kliničko stanje pacijenta stabilno, možda će biti potrebno da se periodično smanji doza kako bi se videlo da li je pacijentu još uvek potrebno lečenje IG terapijom.

Da bi se kod pacijenta osigurala podnošljivost leka, preporučuje se primena rasporeda titracije za postupno povećavanje doze sve dok se ne postigne puna doza. Tokom rasporeda titracije doze obavezno je pridržavati se izračunate doze leka HyQvia i preporučenih intervala između doza za prvu i drugu infuziju. U zavisnosti od odluke lekara koji vodi lečenje, kod pacijenata koji dobro podnesu prve 2 infuzije sledeće se infuzije mogu primeniti uz postupno povećavanje doza i intervala između doza, uzimajući u obzir volumen i ukupno vreme infuzije. Može se razmotriti ubrzano povećavanje doze ako pacijent podnosi volumene supkutane infuzije i prve 2 infuzije. Doze koje ne prelaze 0,4 g/kg mogu se primeniti bez titracije doze pod uslovom da pacijent dobro podnosi lek.

Pacijenti moraju primati stabilne doze* i.v. Ig-a. Pre započinjanja terapije lekom potrebno je izračunati nedeljnu ekvivalentnu dozu deljenjem poslednje doze i.v. Ig-a sa intervalom između doza i.v. Ig-a izraženim u nedeljama. Početna doza i učestalost doziranja jednake su onima koje su se koristile pri prethodnom lečenju i.v. Ig-om. Uobičajeni interval između doza leka HyQvia je 4 nedelje. Pacijentima s manjom učestalošću doziranja i.v. Ig-a (više od 4 nedelje) razmak između doza može se preinačiti u 4 nedelje uz održavanje iste mesečne ekvivalentne doze IgG-a.

Kao što je prikazano u donjoj tabeli, izračunatu jednu nedeljnu dozu (1. infuzija) potrebno je primeniti 2 nedelje nakon zadnje infuzije i.v. Ig-a. Jednu nedelju nakon prve doze leka potrebno je primeniti sljedeću nedeljnu ekvivalentnu dozu (2. infuzija). Razdoblje titracije doze može potrajati do 9 nedelja (Tabela 1), zavisno od razmaka između doza i podnošljivosti.

**(Varijacije intervala između doza koje nisu veće od ± 7 dana ili varijacije mesečne ekvivalentne doze koje nisu veće od $\pm 20\%$ između infuzija IgG-kod pacijenata smatraju se stabilnom dozom).*

Tabela 1: preporučeni raspored titracije doze infuzije pri prelasku sa i.v. Ig-a na lek HyQvia

*Nedelja	Broj infuzije	Interval doziranja	Primer za 100 g svake 4 nedelje
1	<i>Nema infuzije</i>		
2	1. Infuzija	Nedeljna doza	25 g
3	2. Infuzija	Nedeljna doza	25 g
4	3. Infuzija	Dvonedeljna doza	50 g
5	<i>Nema infuzije</i>		
6	4. Infuzija	Tronedeljna doza	75 g
7	<i>Nema infuzije</i>		
8	<i>Nema infuzije</i>		
9	5. Infuzija	Četvonedeljna doza	100g (dostignuta je puna doza)

**Prva infuzija počinje 2 nedelje nakon poslednje doze i.v. Ig-a.*

Na bilo koji dan infuzije maksimalan volumen infuzije ne sme premašiti 1200 mL za pacijente telesne mase ≥ 40 kg ili 600 mL za < 40 kg. Pretpostavimo da se maksimalno dnevno ograničenje doze premaši ili da pacijent ne podnosi volumen infuzije. U tom slučaju doza se može podeliti na više dana uz 48 do 72 sata između doza kako bi se omogućila resorpcija rastvora infuzije na mestima primene infuzije. Doza se može primeniti na najviše 3 mesta primene infuzije uz maksimalan volumen infuzije od 600 mL po mestu (ili koliko pacijent podnosi). Ako se koriste tri mesta, maksimum je 400 mL po mestu primene.

Pedijatrijska populacija

Supstitucionarna terapija

Raspored doziranja kod dece i adolescenata (0 do 18 godina) isti je kao kod odraslih osoba. Doziranje se zasniva na telesnoj masi i prilagođava se u odnosu na klinički ishod. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Imunomodulatorna terapija

Raspored doziranja kod dece i adolescenata (od 0 do 18 godina) isti je kao i kod odraslih. Doziranje se zasniva na izračunatoj nedeljnoj ekvivalentnoj dozi i prilagođava se kliničkom ishodu. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primene

Lek je namenjen isključivo za supkutanu primenu, ne sme se primeniti intravenski.

Svaka bočica IG 10% isporučuje se sa odgovarajućom količinom rHuPH20 (videte odeljak 6.5). Mora se primeniti celokupan sadržaj bočice sa rHuPH20 nezavisno od toga da li se primenjuje celokupan sadržaj bočice sa IG 10%.

Dve (2) komponente leka moraju se primenjivati uzastopno kroz istu supkutanu iglu, počevši od rHuPH20 i praćeno sa IG 10%.

Primer: pacijentu je propisano 110 grama (g) leka HyQvia: za to će mu biti potrebne 3 bočice od

30 g i jedna bočica od 20 g za ukupnu dozu od 110 g/1100 mL sastojka IG 10% leka HyQvia. Volumen rHuPH20 će biti (3 x 15 mL + 1 x 10 mL) = 55 mL. Ako je doza veća od 120 g, primena leka HyQvia može se podeliti na više dana uz 48 do 72 sata između doza kako bi se omogućila resorpcija infuzionog rastvora na mestima primene infuzije.

Curenje na mestu infuzije može se javiti tokom ili nakon supkutane primene imunoglobulina, uključujući lek HyQvia. Razmotrite primenu dužih igala (12 mm ili 14 mm) i/ili više od jednog mesta infuzije. Svaku promenu veličine igle mora da nadzire nadležni lekar.

Kućno lečenje

Kada se supkutana infuzija leka HyQvia koristi za kućno lečenje, terapiju treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u vođenju pacijenata na kućnom lečenju. Pacijent ili negovatelj će biti upoznat sa tehnikama infuzije, upotrebom pumpe za infuziju ili automatskog šprica, vođenjem dnevnika terapije, prepoznavanjem mogućih teških neželjenih reakcija i mera koje je potrebno preduzeti u slučaju da se one jave.

Lek HyQvia može se koristiti za primenu pune terapijske doze na najviše 3 mesta primene infuzije najviše na svake četiri nedelje. Prilagodite učestalost i broj infuzionih mesta uzimajući u obzir zapreminu, ukupno vreme infuzije i podnošljivost, tako da pacijent primi istu nedeljnu ekvivalentnu dozu. Ukoliko pacijent propusti dozu, primenite propuštenu dozu što je pre moguće, a zatim nastavite sa planiranim terapijama kako je primenljivo.

Infuzija uz pomoć pumpe

Komponenta IG 10% mora se dati infuzijom pomoću pumpe. rHuPH20 se može potisnuti rukom ili dati infuzijom pomoću pumpe. Igla veličine 24G može biti potrebna kako bi se pacijentima omogućilo da prime infuziju brzinom protoka od 300 mL na sat po mestu primene infuzije. Međutim, igle manjih prečnika mogu se koristiti ukoliko su prihvatljive manje brzine protoka. Za bočicu rHuPH20 od 1,25 ml koristite iglu veličine 18-22G da biste izvukli sadržaj bočice kako biste sprečili uguravanje ili drobljenje čepa. Za sve ostale veličine bočica, igla ili uređaj bez igle mogu se koristiti za izvlačenje sadržaja bočice.

Mesto primene infuzije

Preporučena mesta za infuziju leka su sredina do gornjeg dela abdomena i butine. Ukoliko se za infuziju koriste 2 mesta, ta 2 mesta moraju biti na suprotnim stranama tela. Ukoliko se za infuziju koriste 3 mesta infuzije, udaljenost između njih mora biti najmanje 10 cm. Izbegavajte koštane izbočine ili delove sa ožiljcima. Lek ne treba aplikovati na ili oko područja sa akutnim zapaljenjem zbog potencijalnog rizika od širenja lokalizovane infekcije. Izbegavajte primenu najmanje 5 cm od pupka.

Brzina infuzije

Preporučuje se da se komponenta rHuPH20 aplikuje konstantnom brzinom infuzije i da se brzina primene IG 10% ne povećava iznad preporučenih brzina, naročito kada je pacijent tek započeo lečenje lekom HyQvia.

Prvo se infuzijom daje puna doza rastvora rHuPH20, brzinom od 1 do 2 mL u minuti (ili 60 mL/satu do 120 mL/satu) po mestu infuzije ili u zavisnosti od podnošljivosti. U roku od 10 minuta nakon rHuPH20, pokrenite infuziju pune doze po IG 10% po mestu infuzije kroz isti komplet supkutane igle.

Preporučuju se sledeće brzine infuzije za IG 10% po mestu infuzije:

Tabela 2: Preporučene brzine infuzije za IG 10% po mestu primene infuzije

Interval/minuta	Osobe < 40 kg		Osobe ≥ 40 kg	
	Prve 2 infuzije (mL/h/mesto infuzije)	Naredne 2-3 infuzije (mL/h/mesto infuzije)	Prve 2 infuzije (mL/h/mesto infuzije)	Naredne 2- 3 infuzije (mL/h/mesto infuzije)
10 minuta	5	10	10	10
10 minuta	10	20	30	30
10 minuta	20	40	60	120
10 minuta	40	80	120	240
Ostatak infuzije	80	160	240	300

Ukoliko pacijent podnosi početne infuzije u punoj dozi po mestu i uz maksimalnu brzinu, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti po odluci lekara i pacijenta.

Za uputstva za rukovanje i pripremu leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Lek HyQvia ne sme se primenjivati intravenski ili intramuskularno.

Preosetljivost na aktivnu supstancu (IgG) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.4).

Preosetljivost na humane imunoglobuline, naročito u veoma retkim slučajevima nedostatka IgA kada pacijent ima antitela protiv IgA.

Poznata sistemska preosetljivost na hijaluronidazu ili rHUPH20.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se unapredila sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka moraju biti jasno evidentirani.

Mere opreza pri primeni

Ukoliko se lek HyQvia slučajno aplikuje u krvni sud, kod pacijenata se može razviti šok.

Potrebno je pridržavati se preporučene brzine infuzije navedene u odeljku 4.2. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti tokom trajanja infuzije, naročito one pacijente koji započinju lečenje.

Određene neželjene reakcije mogu se javiti češće kod pacijenata koji prvi put primaju humani normalni imunoglobulin ili, u retkim slučajevima, u slučaju prelaska sa jednog preparata humanog normalnog imunoglobulina na drugi ili kada je od prethodne infuzije protekao dug vremenski period.

Potencijalne komplikacije mogu se često izbeći:

- početnom sporom primenom infuzije leka (videti odeljak 4.2).
- osiguravanjem da se pacijenti pažljivo prate tokom trajanja infuzije u cilju otkrivanja bilo

kakvih simptoma. To je naročito važno kod pacijenata koji nikada nisu primali humani normalni imunoglobulin, pacijenata koji su prešli sa drugog leka sa imunoglobulinima ili kada je protekao duži vremenski period od prethodne infuzije. Ove pacijente je potrebno pratiti tokom prve infuzije i tokom prvog sata nakon prve infuzije kako bi se na vreme uočili potencijalni neželjeni znaci.

Sve ostale pacijente potrebno je nadzirati najmanje 20 minuta nakon primene leka.

Kada se terapija primenjuje kod kuće, potrebno je da bude dostupna pomoć druge odgovorne osobe za lečenje neželjenih reakcija ili za pozivanje pomoći ukoliko se javi ozbiljna neželjena reakcija. Pacijenti koji se leče sami kod kuće i/ili njihovi staratelji moraju biti obučeni za uočavanje ranih znakova reakcija preosetljivosti.

U slučaju neželjene reakcije, potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju. Potrebna terapija zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjene reakcije. U slučaju šoka, odmah prekinuti infuziju i lečiti pacijenta od šoka.

U kliničkim ispitivanjima nisu zabeležene hronične promene na koži. Pacijente treba podsetiti da prijave sva hronična zapaljenja, čvoriće ili zapaljenje koji se jave na mestu infuzije i koji traju duže od nekoliko dana.

Preosetljivost na IG 10%

Prave reakcije preosetljivosti su retke. One se naročito mogu javiti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima, te ih treba lečiti uz naročiti oprez. Pacijente sa anti-IgA antitelima, kod kojih lečenje IgG ostaje jedina mogućnost, treba lečiti lekom HyQvia samo pod strogim lekarskim nadzorom.

Retko, humani normalni imunoglobulin može da izazove pad krvnog pritiska sa anafilaktičkom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su podnosili prethodnu terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinom.

- Ukoliko je pacijent pod velikim rizikom od bilo kakvih alergijskih reakcija, lek treba primenjivati samo tamo gde je dostupna suportivna terapija za životno ugrožavajuće reakcije.
- Pacijente je potrebno uputiti koji su rani znaci anafilakse/preosetljivosti (koprivnjača, svrab, generalizovana urtikarija, stezanje u grudima, zviždanje u plućima i hipotenzija).
- U zavisnosti od težine povezane reakcije i medicinske prakse, premedikacija može da spreči reakcije ovog tipa.
- Ukoliko je kod pacijenta poznata anafilaktička reakcija ili teška preosetljivost na humane imunoglobuline, to treba navesti u pacijentovom zdravstvenom kartonu.

Preosetljivost na rHuPH20

Svaka sumnja na reakcije nalik alergijskim ili anafilaktičkim nakon primene rHuPH20 zahteva neodložni prekid infuzije i, ukoliko je neophodno, primenu standardne medicinske terapije.

Imunogenost rHuPH20

Razvoj ne-neutrališućih antitela i neutrališućih antitela na komponentu rHuPH20 zabeležen je kod pacijenata koji su primali lek HyQvia u kliničkim ispitivanjima. Ova antitela imaju potencijal da unakrsno reaguju sa endogenom hijaluronidazom PH20, za koji je poznato da se eksprimira na testisima, epididimisu i spermiji odraslih muškaraca. Nije poznato da li ova antitela imaju bilo kakav klinički značaj kod ljudi (videte odeljak 4.8)

Tromboembolija

Arterijski i venski tromboembolijski događaji, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, trombozu dubokih vena i plućnu emboliju, povezivani su sa primenom imunoglobulina.

Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani pre primene imunoglobulina. Potreban je oprez kod pacijenata sa postojećim faktorima rizika za tromboembolijske događaje (kao što su zrele godine, hipertenzija, dijabetes melitus i vaskularna oboljenja ili trombotičke epizode u anamnezi, pacijenti sa stečenim ili naslednim trombofilijama, pacijenti sa produženim trajanjem imobilizacije, pacijenti sa teškom hipovolemijom, pacijenti sa oboljenjima koja povećavaju viskozitet krvi). Pratiti znakove i simptome tromboze i proceniti viskozitet krvi kod pacijenata koji su pod rizikom od hiperviskoziteta. Tromboza se takođe može javiti u odsustvu poznatih faktora rizika.

Pacijente treba uputiti koji su to prvi simptomi tromboembolijskih događaja, uključujući nedostatak daha, bol i oticanje udova, fokalne neurološke deficite i bol u grudima i treba ih posavetovati da odmah po pojavi simptoma kontaktiraju svog lekara.

Hemolitička anemija

Preparati imunoglobulina sadrže antitela na krvne grupe (npr. A, B, D) koja mogu reagovati kao hemolizini. Ova antitela se vezuju za epitope eritrocita (što se može otkriti kao pozitivan direktan antiglobulinski test [DAT, (Kombsov test)] i, retko, mogu prouzrokovati hemolizu. Primaocelo preparata imunoglobulina treba pažljivo pratiti u cilju otkrivanja kliničkih znakova i simptoma hemolize.

Sindrom aseptičnog meningitisa (engl. *Aseptic meningitis syndrome*, AMS)

Prijavljena je pojava sindroma aseptičnog meningitisa povezanog sa i.v. Ig i s.c. Ig terapijom. Simptomi obično počinju unutar nekoliko sati do 2 dana nakon terapije imunoglobulinima. Pacijente treba uputiti o prvim simptomima koji obuhvataju jaku glavobolju, ukočenost vrata, pospanost, groznicu (povišenu telesnu temperaturu), fotofobiju, mučninu i povraćanje. Prekid terapije imunoglobulinima može dovesti do remisije AMS u roku od nekoliko dana bez posledica. Ispitivanja cerebrospinalne tečnosti često su pozitivna sa pleocitozom do nekoliko hiljada ćelija po mm³, dominantno iz granulocitne loze, kao i sa povišenim koncentracijama proteina do više hiljada mg/dL.

AMS se može javiti češće kod terapije većim dozama (2 g/kg) i.v. Ig. Iz postmarketinških podataka nije uočena jasna korelacija između AMS i velikih doza. Veća incidenca AMS je zabeležena kod žena.

Interferencija sa serološkim analizama

Nakon infuzije imunoglobulina, prolazno povećanje različitih pasivno prenesenih antitela u krvi pacijenta može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških ispitivanja.

Pasivan prenos antitela na antigene površine eritrocita (npr. A, B, D) može interferirati sa pojedinim serološkim testovima za antitela na crvena krvna zrnca, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Kombsov test).

Infuzije imunoglobulinskih preparata mogu dovesti do lažno negativnih očitavanja testova koji su zasnovani na otkrivanju beta-D-glukana u cilju dijagnoze gljivičnih infekcija. To može potrajati nedeljama nakon infuzije preparata.

Prenosivi agensi

Humani normalni imunoglobulin i humani serumski albumin (stabilizator rHuPH20) dobijaju se iz plazme ljudi. Standardne mere za sprečavanje infekcija koje su rezultat korišćenja lekova koji su dobijeni iz humane krvi ili plazme uključuju odabir donora, skrining pojedinačnih donacija i pulova plazme u cilju otkrivanja specifičnih markera infekcije i uključivanje efikasnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa tokom proizvodnje. Uprkos tome, kada se primenjuju lekovi dobijeni iz humane krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prenošenja infektivnih agenasa. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili nove viruse ili druge patogene.

Mere koje se preduzimaju smatraju se efikasnim protiv virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i za virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19 koji su bez omotača.

Klinička iskustva govore protiv prenosa hepatitisa A i parvovirusa B19 imunoglobulinima. Takođe, smatra se da sadržaj antitela značajno doprinosi bezbednosti od virusnih uzročnika.

Sadržaj natrijuma

Komponenta IG 10% suštinski je bez natrijuma. rHuPH20 sadrži sledeću količinu natrijuma (u mg) po bočici:

1,25 mL sadrži 5,0 mg natrijum

2,5 mL sadrži 10,1 mg natrijum

5 mL sadrži 20,2 mg natrijum

10 mL sadrži 40,3 mg natrijum

15 mL sadrži 60,5 mg natrijum

Ovo je ekvivalentno 0,25 do 3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma koji je preporučen za odraslu osobu od strane Svetske zdravstvene organizacije.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza primenjuju se i na odrasle osobe i na decu.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija

Žive atenuirane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može umanjiti efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina kao što su vakcine protiv morbila, rubele, zauški i varicela u periodu od najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka, mora da prođe period od 3 meseca pre vakcinacije živim atenuisanim virusnim vakcinama. U slučaju morbila, ovo smanjenje efikasnosti može da potraje do 1 godine. Zbog toga, pacijentima koji primaju vakcinu protiv morbila treba prethodno proveriti status antitela.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije primenjuju se i na odrasle osobe i na decu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka u trudnoći nije utvrđena kontrolisanim kliničkim studijama i zato ga

treba primenjivati samo uz oprez trudnicama i dojiljama.

Devet žena koje su u nekom trenutku lečene lekom HyQvia uključene su u prospektivni, nekontrolisani, multicentrični Registar trudnoća nakon stavljanja leka u promet (ispitivanje 161301). Od 8 trudnoća sa poznatim ishodima, bilo je 8 živorođene dece sa normalnim APGAR skorovima. Nije bilo navedenih komplikacija tokom trudova ili porođaja. Nisu zabeleženi neželjeni događaji u vezi sa ovim lekom. Četiri (4) majke su testirane na vezujuća ili neutrališuća anti- rHuPH20 antitela i antitela nisu otkrivena.

Pokazano je da preparati imunoglobulina prolaze placentu, povećano tokom trećeg trimestra. Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na trudnoću, fetus ili novorođenče.

Ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti sprovedena su sa rHuPH20 kod miševa i kunića. Nikakve neželjene reakcije na trudnoću i fetalni razvoj nisu povezane sa anti-rHuPH20 antitelima. U ovim ispitivanjima, maternalna antitela na rHuPH20 su preneti na potomstvo in utero. Uticaj antitela na komponentu rHuPH20 ovog leka na humani embrion ili na humani fetalni razvoj trenutno nije poznat (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko i mogu doprineti zaštiti novorođenčeta od patogena koji se unose putem sluzokoža. Jedno novorođenče u registru trudnoća (ispitivanje 161301) je dojeno. Svi neželjeni događaji prijavljeni su kao nepovezani sa prethodnom ili sadašnjom terapijom lekom HyQvia.

Plodnost

Trenutno nisu dostupni podaci o kliničkoj bezbednosti ovog leka vezano za plodnost.

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje na to da ne treba očekivati štetno delovanje IG 10% na plodnost.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktni ili indirektni štetan uticaj rHuPH20 na reproduktivni potencijal u dozama koje se koriste za olakšavanje primene IG 10% (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neke neželjene reakcije povezane sa ovim lekom poput vrtoglavice (videti odeljak 4.8) mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Pacijenti kod kojih se tokom lečenja pojave neželjene reakcije treba da sačekaju da se one povuku pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije leka HyQvia bile su lokalne reakcije. Najčešće prijavljivane sistemske neželjene reakcije bile su glavobolja, umor, mučnina i pireksija. Većina ovih neželjenih reakcija bila je po prirodi blaga ili umerena.

IG 10%

Povremeno se mogu javiti neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica (povišena telesna temperatura), povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, nizak krvni pritisak i umeren bol u donjem delu leđa.

Retko, humani normalni imunoglobulini mogu prouzrokovati iznenadni pad krvnog pritiska i, u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada pacijent nije ispoljio preosetljivost prilikom

prethodnih primena leka.

Često se mogu javiti lokalne reakcije na mestu infuzije: otok, osetljivost, crvenilo, induracija, lokalni osećaj toplote, svrab, pojava modrica i osip.

Sa humanim normalnim imunoglobulinom zabeleženi su slučajevi prolaznog aseptičnog meningitisa, prolazne hemolitičke reakcije, povećanje vrednosti kreatinina u serumu i/ili akutna insuficijencija bubrega, videti odeljak 4.4.

Kod i.v. Ig i s.c. Ig lekova retko su zabeležene tromboembolijske reakcije, kao što su infarkt miokarda, moždani udar, embolija pluća i tromboza dubokih vena.

rHuPH20

Najčešće neželjene reakcije prijavljivane tokom primene nakon stavljanja rHuPH20 u promet u okviru sličnih formulacija za supkutanu primenu, koje se primenjuju radi disperzije i resorpcije supkutano primenjenih tečnosti ili lekova, bile su blage lokalne reakcije na mestu infuzije, kao što su eritem i bol. Edem je najčešće prijavljivan u vezi sa supkutanom primenom velikih zapremina tečnosti.

Antitela protiv rHuPH20

Kod ukupno 13 od 83 ispitanika koji su učestvovali u osnovnom ispitivanju (PID) razvilo se antitelo sposobno da se veže za rHuPH20 najmanje jednom tokom kliničkog ispitivanja. Ova antitela nisu bila sposobna da neutrališu rHuPH20. Nije dokazana vremenska povezanost između neželjenih reakcija i prisustva anti-rHuPH20 antitela. Nije došlo do povećanja incidence ili težine neželjenih reakcija kod pacijenata kod kojih su se razvila antitela na rHuPH20.

Ukupno 16 od 132 pacijenta koji su primili rHuPH20 razvilo je anti-rHuPH20 antitela koja su sposobna da se vežu bar jednom u ispitivanjima CIDP-a koja su obuhvatala praćenje 196 pacijent-godina. Jedan je ispitanik je razvio neutrališuća antitela prolaznog karaktera, a do njih je došlo pri samo jednom merenju tokom trogodišnjeg perioda praćenja. Nisu primećeni problemi povezani sa efikasnošću ili sigurnošću u okviru kojih bi postojao pozitivan nalaz na neutrališuća antitela.

Za bezbednosne informacije o prenosivim agensima videti odeljak 4.4.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka HyQvia procenjivana je u 4 klinička ispitivanja (160602, 160603, 160902 i 161101) sprovedena kod 124 jedinstvena pacijenta sa primarnom imunodeficijencijom koji su primali 3202 infuzije i 2 klinička ispitivanja (161403 i 161505) sprovedena kod 100 jedinstvenih pacijenata sa CIDP-om koji su primili 3188 infuzija.

Tabela u nastavku je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučenim terminima).

Učestalost po infuziji je određena u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjeni efekti su navedeni redom po opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjene reakcije leka odabrane su na bazi procene sponzora ispitivanja. Sve pojave neželjenih reakcija (tokom prve doze ili nakon nje) prikazane su u tabeli, bez obzira na postojanje ili nepostojanje povezanosti prema proceni ispitivača. U svrhu analize neki preporučeni izrazi su skraćeni.

Tabela 3: Učestalost neželjenih reakcija po pojedinačnoj infuziji prijavljenih kod pacijenata lečenih lekom HyQvia u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja u promet, zabeleženo po učestalosti po pacijentu ili po infuziji.

MedDRA klasa Sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost po pacijentu	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	Aseptični meningitis	Nepoznata	Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Nepoznata	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma česta	Česta
	Vrtoglavica	Česta	Povremena
	Migrena	Česta	Povremena
	Tremor	Česta	Povremena
	Parestezija	Česta	Povremena
	Cerebrovaskularni inzult i ishemijski moždani udar	Povremena	Retka
Kardiološki poremećaji	Sinusna tahikardija i tahikardija	Česta	Povremena
Vaskularni poremećaji	Povišen krvni pritisak i hipertenzija	Veoma česta	Povremena
	Hipotenzija	Česta	Retka
Respiratorni, torakalni i medistijalni poremećaji	Dispneja	Česta	Retka
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Veoma česta	Česta
	Abdominalni bol, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i osetljivost abdomena na dodir	Veoma česta	Česta
	Diareja	Veoma česta	Povremena
	Povraćanje	Veoma česta	Povremena
	Distenzija abdomena	Česta	Povremena
Poremećaji kože i potkožnog sistema	Eritem	Česta	Česta
	Pruritus	Česta	Povremena
	Osip, erimatozni osip, makularni osip, makulopapularni osip i papularni osip	Česta	Povremena
	Urtikarija	Česta	Povremena
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	Mijalgija	Česta	Povremena
	Artralgija	Veoma česta	Povremena
	Nelagodnost u ekstremitetima i bol u ekstremitetima	Česta	Povremena
	Bol u leđima	Česta	Povremena
	Ukočenost zglobova	Povremena	Povremena
	Mišićno-koštana bol u grudnom	Česta	Povremena

	košu		
	Bol u preponama	Česta	Retka
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Hemosiderinurija	Česta	Retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Lokalne reakcije (ukupno)	Veoma česta	Veoma česta
	Nelagodnost na mestu primene infuzije, bol na mestu primene infuzije, bol na mestu primene injekcije, bol i osetljivost na mestu punkcije	Veoma česta	Česta
	Eritem na mestu primene infuzije i eritem na mestu primene injekcije	Veoma česta	Česta
	Edem na mestu primene infuzije, edem na mestu primene injekcije, oticanje na mestu primene infuzije, oticanje na mestu primene injekcije i oticanje (lokalno)	Veoma česta	Česta
	Pruritus na mestu primene infuzije, pruritus na mestu primene injekcije, pruritus na mestu punkcije i vulvovaginalni pruritus	Veoma česta	Česta
	Reakcija povezana sa infuzijom	Česta	Povremena
	Modrice na mestu primene infuzije, modrice na mestu primene injekcije, hematom na mestu primene infuzije, hematom na mestu primene injekcije, krvarenje na mestu primene infuzije i modrica na mestu punkcije vene	Česta	Povremena
	Reakcija na mestu primene infuzije, reakcija na mestu primene injekcije i reakcija na mestu punkcije	Česta	Povremena
	Zadebljanje na mestu primene infuzije, zadebljanje na mestu primene injekcije i nodul na mestu primene infuzije	Česta	Povremena
	promena boje na mestu primene infuzije	Česta	Povremena
	osip na mestu primene infuzije i osip na mestu primene injekcije	Česta	Povremena
	induracija na mestu primene infuzije i induracija na	Česta	Povremena

	mestu primene injekcije		
	toplina na mestu primene infuzije	Veoma česta	Česta
	Parestezija na mestu primene infuzije i parestezija na mestu primene injekcije	Česta	Retka
	Zapaljenje na mestu primene infuzije	Česta	Retka
	Osećaj topline i pireksija	Veoma česta	Česta
	Curenje na mestu infuzije	Nepoznata	Nepoznata
	bolest nalik gripu	Nepoznata	Nepoznata
	Astenija, umor, letargija i malaksalost	Veoma česta	Česta
	Drhtavica	Česta	Povremena
	Edem, periferni edem i oticanje (sistemska)	Česta	Povremena
	Lokalizovani edem, periferno oticanje i edem kože	Česta	Povremena
	Gravitacijski edem, genitalni edem, oticanje skrotuma i vulvovaginalno oticanje	Česta	Povremena
	Osećaj žarenja	Povremena	Povremena
	Hiperhidroza	Česta	Retka
Ispitivanja	Pozitivan direktan <i>Coombs</i> -ov test i pozitivan <i>Coombs</i> -ov test	Česta	Retka

Opis odabranih neželjenih reakcija

Najčešće lokalne reakcije primećene tokom pivotalnih kliničkih ispitivanja uključuju bol na mestu primene infuzije, eritem na mestu primene infuzije i edem na mestu primene infuzije. Većina lokalnih reakcija bila je blaga i spontano se povlačila. U ispitivanjima PID-a bila su 2 teška slučaja lokalnih neželjenih reakcija (bol na mestu primene infuzije i oticanje na mestu primene infuzije), a u ispitivanjima CIDP-a bila su četiri teška slučaja (ekstravazacija na mestu primene infuzije, zapaljenje na mestu primene infuzije, pruritus na mestu primene infuzije i reakcija na mestu primene infuzije). U ispitivanjima PID-a došlo je do 2 slučaja prolaznog genitalnog edema; jedan se smatrao teškim, a nastao je zbog difuzije leka iz mesta primene infuzije u abdomen. U ispitivanjima CIDP-a došlo je do jednog blagog slučaja genitalnog edema (oticanje penisa). Nisu uočene promene na koži koje se nisu povukle tokom kliničkog ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

PID

U pivotalnom ispitivanju 160603 kod 2 od 24 pedijatrijska pacijenta izmereni su ukupni nivoi anti- rHuPH20 antitela od 1:160 ili više. Ni jedan pacijent nije imao neutrališuća antitela.

Prospektivno, multicentrično ispitivanje faze 4, sprovedeno u Evropi, procenjivalo je 42 pedijatrijska ispitanika (uzrasta 2 do <18 godina) koji su prethodno primili terapiju imunoglobulinima (ispitivanje 161504). Nisu identifikovani novi problemi u vezi sa bezbednošću leka. Ni jedan ispitanik nije bio pozitivan (titar ≥ 160) na vezivanje anti- rHuPH20 antitela. Pokazano je da je lek HyQvia bezbedan i da ga pedijatrijski ispitanici sa PIDD

(primarnom imunodeficijencijom) (uzrasta 2 do <18 godina) dobro podnose.

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na slične bezbednosne profile kod odraslih osoba i u pedijatrijskoj populaciji, uključujući prirodu, učestalost, ozbiljnost i reverzibilnost neželjenih reakcija.

CIDP

Lek HyQvia nije ispitan u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih pacijenata ili adolescenata (uzrasta od 0 do 18 godina) sa CIDP-om.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Posledice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni humani

ATC šifra: J06BA01

Mehanizam delovanja

IG 10% komponenta daje terapijski efekat ovog leka. rHuPD20 olakšava disperziju i resorpciju IG 10%.

Humani normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom opsonizujućih i neutrališućih antitela protiv infektivnih uzročnika. Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz sakupljene humane plazme od najmanje od 1000 donacija. Distribucija IgG podklasa proporcionalna je onoj u nativnoj humanoj plazmi. Adekvatne doze humanog normalnog imunoglobulina mogu vratiti neuobičajeno male vrednosti IgG u uobičajeni opseg. Mehanizam delovanja u indikacijama izvan supstitucione terapije nije u potpunosti razjašnjen, ali obuhvata imunomodulacijske efekte.

Rekombinantna humana hijaluronidaza je rastvorljivi rekombinantni oblik humane hijaluronidaze koji povećava permeabilnost supkutanog tkiva tako što vrši privremenu depolimerizaciju hijaluronana. Hijaluronan je polisaharid koji se nalazi u intercelularnom matriksu vezivnog tkiva. Depolimeriše ga enzim hijaluronidaza koja se prirodno stvara u organizmu. Za razliku od stabilnih strukturnih komponenti intersticijalnog matriksa, hijaluronan se veoma brzo razgrađuje sa poluvremenom eliminacije od otprilike 0,5 dana. rHuPD20 leka HyQvia deluje lokalno. Efekti hijaluronidaze su reverzibilni i permeabilnost supkutanog tkiva se ponovo uspostavlja u roku od 24

do 48 sati.

Klinička efikasnost i bezbednost

PID

Efikasnost i bezbednost leka HyQvia procenjivana je u ispitivanju faze 3 (160603) na 83 pacijenta sa primarnom imunodeficijencijom.

Pacijenti su lečeni ovim lekom u razmacima od 3 ili 4 nedelje tokom ukupno 12 meseci (nakon kratkog perioda titracije). Doza leka zasnovana je na prethodnoj terapiji intravenskim IG 10% (320 do 1000 mg/kg telesne mase /4 nedelje) i individualno je prilagođavana, kako bi se osigurali adekvatne vrednosti IgG tokom celokupnog ispitivanja.

Rezultati ispitivanja pokazali su stopu validiranih, akutnih, teških bakterijskih infekcija godišnje tokom terapije lekom HyQvia od 0,025 (gornja granica intervala pouzdanosti od 99% iznosila je 0,046). Ukupna stopa infekcija bila je manja tokom primene leka HyQvia nego tokom 3 meseca intravenske primene IG 10%: procena jednim brojem anualizirane stope svih infekcija iznosila je 2,97 (95% IP: 2,51 do 3,47) za lek HyQvia i 4,51 (95% IP: 3,50 do 5,69) za intravenske infuzije IG 10%.

Skoro svi ispitanici uspeali su dostići isti razmak između doza sa lekom HyQvia kao što su imali za intravensku primenu. Sedamdeset osam (78) od 83 (94%) ispitanika dostiglo je isto tronedeljno ili četvonedeljno doziranje, dok je kod jednog ispitanika ono smanjeno sa 4 na 3 nedelje, kod jednog je smanjeno sa 4 na 2 nedelje i kod jednog je smanjeno sa 3 na 2 nedelje (2 ispitanika su se povukla tokom trajanja titracije).

Medijana broja mesta infuzije mesečno za lek HyQvia iznosila je 1,09, što je malo manje od medijane broja mesta infuzija intravenskog IG 10% koji je korišćen u ovom ispitivanju (1,34), i značajno niže od medijane broja mesta infuzije u ispitivanju supkutane primene IG 10% (21,43).

Šezdeset šest (66) pacijenata koji su završili pivotalno ispitivanje faze 3 učestvovalo je u nastavku ispitivanja (160902) radi procene dugoročne bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti leka HyQvia u primarnoj imunodeficijenciji. Ukupno kombinovano izlaganje pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom u oba ispitivanja iznosilo je 187,69 pacijent-godina.

Najduže izlaganje odraslih iznosilo je 3,8 godina, a 3,3 godine za pedijatrijske pacijente.

CIDP

Ispitivanje 161403 (ADVANCE-1):

U multicentričnom, randomiziranom, placebom kontrolisanom ispitivanju faze 3, 132 odrasla ispitanika sa CIDP-om podvrgnuta su proceni efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti leka HyQvia kao terapije održavanja radi sprečavanja recidiva koja omogućava samostalnu infuziju ukupne terapijske doze svake 2 do 4 nedelje. Ispitivanje je obuhvatalo ispitanike (muškog ili ženskog pola) koji u trenutku odabira nisu bili mlađi od 18 godina, a imali su dokumentovanu dijagnozu potvrđenog ili verovatnog CIDP-a u skladu sa kriterijima udruženja Evropske federacije neuroloških društava/društva za perifernu neuropatiju (engl. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*, EFNS/PNS) iz 2010. godine. Svi ispitanici koji su ispunjavali zahteve prethodno su odgovorili na lečenje IgG-om (delomično ili potpuno otklanjanje neuroloških simptoma i deficita) i bar 12 nedelja pre odabira intravenski su primali stabilnu dozu i.v. Ig-a u okvirima raspona doze ekvivalentnog kumulativnoj mesečnoj dozi od 0,4 do 2,4 g/kg telesne mase. Primarni parametar praćenja bio je udeo ispitanika kod kojih je došlo do recidiva, koji je definisan kao povećanje od ≥ 1 boda u odnosu na početni rezultat pre supkutanog lečenja izveden iz dva uzastopna prilagođena rezultata merenja onesposobljenosti povezane sa uzrocima i lečenjem zapaljenske neuropatije (engl. *inflammatory neuropathy cause and treatment*, INCAT) dobijena u razmaku manjem od sedam dana.

Analiza primarnog parametra praćenja pri čemu su primenjene odgovarajuće post-hoc strategije za rešavanje interkurentnih događaja i vrednosti ishoda koje nedostaju uz primenu višestruke imputacije pokazala je stopu recidiva od 15,5% (95%-tni CI: 8,36; 26,84) u grupi koja je dobijala lek HyQvia i 31,7% (95%-tni CI: 21,96; 43,39) u grupi koja je dobijala placebo. Razlika u lečenju

bila je -16,2 (95%-tni CI: -29,92; -1,27) u korist leka HyQvia u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

PID

U pivotalnim ispitivanjima, lek HyQvia je procenjivan kod 24 pedijatrijska pacijenta, uključujući 13 pacijenata uzrasta od 4 do <12 godina i 11 pacijenata uzrasta od 12 do <18 godina, koji su lečeni najduže 3,3 godine i uz ukupno iskustvo u bezbednosti primene ekvivalentno 48,66 pacijent-godina (kao što je opisano u odeljku Klinička efikasnost i bezbednost). Nisu uočene značajne razlike u farmakodinamskih efektima ili efikasnosti i bezbednosti leka HyQvia između pedijatrijskih pacijenata i odraslih. Videti odeljke 4.2 i 4.8.

Ovaj lek procenjivan je kod 42 pedijatrijska ispitanika (uzrasta 2 do <18 godina), u nekontrolisanom multicentričnom ispitivanju faze 4 kod pedijatrijskih ispitanika koji su ranije primali terapiju imunoglobulinima. Nisu identifikovani novi problemi u vezi sa bezbednošću pedijatrijskih ispitanika sa PID.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja leka HyQvia u jednom ili više podskupova pedijatrijske populacije u lečenju (PID) kao model za zamensku terapiju. Videti odeljak 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primeni.

CIDP

Lek HyQvia nije ispitan u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih pacijenata ili adolescenata (uzrasta od 0 do 18 godina) sa CIDP-om.

5.2 Farmakokinetički podaci

Nakon supkutane primene leka HyQvia kod PID pacijenata, maksimalne koncentracije IgG u serumu postižu se u cirkulaciji primaoca nakon približno 3 do 5 dana.

IgG i kompleksi IgG-a razgrađuju se u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

PID

Farmakokinetika leka HyQvia procenjena je u kliničkim ispitivanjima (160601, 160602 i 160603) kod pacijenata sa primarnom imunodeficijencijom (PID) starosti 12 i više godina. Podaci iz PID kliničkih studija pokazuju da se najmanje koncentracije IgG u serumu mogu održati uz režim doziranja od 320 do 1000 mg/kg telesne mase/4 nedelje, kada se daje u intervalima od 3 ili 4 nedelje.

Farmakokinetički rezultati su navedeni u tabeli u nastavku, u poređenju sa podacima za intravensku primenu IG 10% dobijenim u istom ispitivanju.

Tabela 4: Farmakokinetički parametri leka HyQvia u poređenju sa intravenskom primenom

Parametar	HyQvia medijana (95% IP) N=60	i.v. IG 10% mediana (95% IP) 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 do 11,2)	10,1 (9,5 do 10,9)
PIK nedeljno [g*dani/L]	90,52 (83,8 do 9)	93,9 (89,1 do 102,1)
T _{max} [dani]	5,0 (3,3 do 5,1)	0,1 (0,1 do 0,1)
Prividni klirens ili klirens [mL/kg/dan]	1,6 (1,4 do 1,79)	1,4 (1,2 do 1,4)

Terminalno poluvreme eliminacije [dani]	45,3 (41,0 do 60,2)	35,7 (32,4 do 40,4)
---	---------------------	---------------------

CIDP

Celokupan farmakokinetički profil leka HyQvia nije procenjen u kliničkom ispitivanju (161403) kod pacijenata sa CIDP-om starosti 18 ili više godina. Samo najmanje vrednosti ukupnog IgG-a u serumu procenjivane su tokom celog ispitivanja. Sveukupno, tokom perioda lečenja lekom HyQvia najmanje vrednosti ukupnog IgG-a u serumu bile su stabilne. Kod pacijenata kod kojih se razvio recidiv i koji su prešli na i.v. Ig (n=6) najmanje vrednosti ukupnog IgG-a u serumu takođe su se pokazale stabilnima tokom ukupnog perioda lečenja lekom HyQvia ili i.v. Ig-om.

Medijana najmanjih vrednosti ukupnog IgG-a u serumu kod pacijenata sa CIDP-om bila je približno 40% veća nego kod pacijenata sa PID-om.

Pedijatrijska populacija

PID

U kliničkim ispitivanjima sa lekom HyQvia, nisu zabeležene razlike vrednosti najmanje koncentracije IgG u plazmi između odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

CIDP

Lek HyQvia nije ispitivan u kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata ili adolescenata (0 do 18 godina) sa CIDP.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su normalni sastojci ljudskog tela.

Bezbednost IG 10% pokazana je u više pretkliničkih ispitivanja. Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik po ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije i toksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti kod životinja ne mogu biti sprovedena zbog indukcije i interferencije antitela koja se razvijaju na heterologe proteine.

Dugoročna ispitivanja na životinjama u cilju procene kancerogenog ili mutagenog potencijala rHuPH20 nisu sprovedena. Nisu zabeležene neželjene reakcije na plodnost kod miševa, kunića i makaki majmuna izloženih antitelima koja se vežu sa rHuPH20 i hijaluronidazom specifičnom za vrstu.

Reverzibilna neplodnost zabeležena je kod mužjaka i ženki zamoraca koji su imunizovani da proizvode antitela na hijaluronidazu. Međutim, antitela na hijaluronidazu nisu uticala na reprodukciju nakon imunizacije miševa, kunića, ovaca ili makaki majmuna. Uticaj antitela koja se vezuju za rHuPH20 na plodnost ljudi nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Bočica sa humanim normalnim imunoglobulinom (IG 10%)

Glicin

Voda za injekcije

Bočica sa rekombinantnom humanom hijaluronidazom (rHuPH20)

Dinatrijum-fosfat, dihidrat

Humani albumin, 25%

Kalcijum-hlorid, dihidrat
Natrijum-hlorid
Etilendiamintetrasirćete kiselina (EDTA)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina, 25% (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju leka

Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Humani normalni imunoglobulin, 100 mg/mL, rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1 (Ph.Eur.), koja sadrži 25 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL, ili 300 mL rastvora za infuziju, sa gumenim čepom od brombutil gume koji je obložen fluoropolimerom i *flip-off* aluminijumskom kapicom.

Rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1 (Ph.Eur.), koja sadrži 1,25 mL, 2,5 mL, 5 mL, 10 mL, ili 15 mL rastvora za infuziju, sa gumenim čepom od hlorobutil gume koji je obložen fluoropolimerom i *flip-off* aluminijumskom kapicom.

Jedno pakovanje leka HyQvia sadrži jedinicu koja se sastoji od dve bočice:

- jedne bočice humanog normalnog imunoglobulina (Imunoglobulin 10% ili IG 10%) i
- jedne bočice rekombinantne humane hijaluronidaze (rHuPH20)

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek pre primene treba da dostigne sobnu temperaturu. Nemojte koristiti uređaje za zagrevanje, uključujući mikrotalasne uređaje.

IG 10% je bistar ili slabo opalescentan i bezbojan ili bledožut rastvor. rHuPH20 je bistar, bezbojan rastvor.

Ovaj lek se sastoji od 2 bočice. Pre primene leka potrebno je vizuelno pregledati bočice na prisustvo čestica ili promenu boje. Ne smeju se koristiti rastvori koji su zamućeni ili sadrže čestice.

Ne smeju se tresti bočice.

Ne mešati komponente leka HyQvia pre primene.

Ne koristiti ventilisane uređaje za pristup bočici za vađenje rekombinantne humane hijaluronidaze iz bočica.

Prilikom pripreme i primene leka HyQvia koristiti aseptičnu tehniku. U slučajevima kada je potrebno više od jedne bočice leka IG 10% ili više od jedne bočice rekombinantne humane hijaluronidaze da bi se postigla potrebna doza za infuziju, IG 10% i/ili rekombinantnu humanu hijaluronidazu treba pripremiti odvojeno u odgovarajućim kotejnerima za rastvor pre primene. Delimično iskorišćene bočice treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA DOO
Milutina Milankovića 11a
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

HyQvia, 100 mg/mL, rastvor za infuziju (25 mL+1,25 mL): 000461393 2023
HyQvia, 100 mg/mL, rastvor za infuziju (50 mL+2,5 mL): 000461394 2023
HyQvia, 100 mg/mL, rastvor za infuziju (100 mL+5 mL): 000461395 2023
HyQvia, 100 mg/mL, rastvor za infuziju (200 mL+10 mL): 000461396 2023
HyQvia, 100 mg/mL, rastvor za infuziju (300 mL+15 mL): 000461397 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.