

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hizentra[®], 200 mg/mL, rastvor za injekciju
INN: humani normalni imunoglobulin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani normalni imunoglobulin (s.c.Ig).

1 mL rastvora sadrži 200 mg humanog normalnog imunoglobulina sa sadržajem IgG od najmanje 98%.

Jedna bočica sa 5 mL rastvora sadrži: 1 g humanog normalnog imunoglobulina.
Jedna bočica sa 10 mL rastvora sadrži: 2 g humanog normalnog imunoglobulina.
Jedna bočica sa 20 mL rastvora sadrži: 4 g humanog normalnog imunoglobulina.

Raspodela IgG po podklasama (približne vrednosti):

IgG1 69%
IgG2 26%
IgG3 3%
IgG4 2%

Maksimalni sadržaj IgA je 50 mikrograma/mL.

Proizvedeno od plazme humanih donora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Hizentra sadrži približno 250 mmol/L (opseg: 210 do 290) L-prolina.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bistar, blede žute ili svetlo braon boje.

Osmolalnost leka Hizentra je približno 380 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Supstituciona terapija kod odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina), kod:

- sindroma primarne imunodeficiencije sa poremećenim stvaranjem antitela (videti odeljak 4.4);
- sekundarnih imunodeficiencija (engl. *secondary immunodeficiencies*, SID) kod pacijenata sa teškim ili rekurentnim infekcijama, kod kojih antimikrobnaterapija nije bila efikasna i sa dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog antitela (PSAF)* ili sa koncentracijom IgG-a u serumu <4 g/L.

* PSAF (engl. *proven specific antibody failure*) = nemogućnost da se postigne bar dvostruki porast titra IgG antitela na polisaharidne i polipeptidne antigene u pneumokoknim vakcinama.

Imunomodulatorna terapija kod odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina):

- Lek Hizentra je indikovao za lečenje pacijenata sa hroničnom inflamatornom demijelinizirajućom polineuropatijom (CIDP), kao terapija održavanja nakon stabilizacije sa i.v.Ig.

4.2. Doziranje i način primene

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

Terapija treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju imunodeficijencije/ CIDP sa s.c.Ig.

Doziranje

Odrasli i deca (0-18 godina)

Supstitucionna terapija

Lek treba primenjivati supkutano.

U supstitucionoj terapiji dozu treba prilagoditi individualnim potrebama svakog pacijenta u zavisnosti od kliničkog odgovora i najnižih nivoa IgG u serumu. Sledeći režimi doziranja su dati kao smernica.

Režimom doziranja kod supkutane primene treba da se dostigne najniži nivo IgG (izmeren pre sledeće infuzije) od najmanje 6 g/L ili unutar normalnog referentnog opsega za uzrast. Udarana doza od najmanje 0,2 do 0,5 g/kg (1,0 do 2,5 mL/kg) telesne mase može biti potrebna. Po potrebi, ova doza može da se podeli na nekoliko dana. Pošto se dostignu stabilni nivoi IgG, primenjuju se doze održavanja u ponavljanim intervalima do postizanja kumulativne mesečne doze od 0,4 do 0,8 g/kg (2,0 do 4,0 mL/kg) telesne mase. Možda će biti potrebno da se svaka pojedinačna doza injektuje na različitim delovima tela.

Treba odrediti najniže nivoe IgG i proceniti klinički odgovor pacijenta na terapiju. U zavisnosti od kliničkog odgovora (npr. stepen infekcije), treba razmotriti prilagođavanje doze i/ili vremenskog intervala između doza kako bi se postigli viši (najniži) nivoi.

Imunomodulatorna terapija kod CIDP

Terapija lekom Hizentra se započinje 1 nedelju nakon primene poslednje intravenske infuzije imunoglobulina (i.v.Ig). Preporučena supkutana doza je 0,2 do 0,4 g/kg telesne mase nedeljno, primenjena u 1 ili 2 sesije, tokom 1 ili 2 uzastopna dana. Inicijalna supkutana doza može biti u odnosu 1:1 u odnosu na prethodnu dozu intravenskih imunoglobulina (računato kao nedeljna doza). Npr. doza i.v.Ig od 1g/kg koja se daje svake tri nedelje bi se pretvorila u dozu leka Hizentra od 0,33g/kg koja se daje nedeljno.

Nedeljna doza se može podeliti na manje doze i primeniti željeni broj puta nedeljno. Za doziranje jednom u dve nedelje, nedeljnu dozu leka Hizentra treba udvostručiti.

Možda će biti potrebno prilagođavanje doze da bi se postigao željeni klinički odgovor. Primarni faktor koji utiče na prilagođavanje doze je individualni klinički odgovor pacijenta. U slučaju kliničkog pogoršanja doza se može povećati do preporučene maksimalne doze koja iznosi 0,4 g/kg nedeljno.

Terapija održavanja lekom Hizentra kod CIDP nije ispitivana za period duži od 18 meseci.

Ukoliko je trajanje bilo koje terapije duže od 18 meseci, dužina terapije se određuje za svakog pacijenta posebno na osnovu njegovog kliničkog odgovora i dokazane potrebe za nastavkom terapije.

Efikasnost leka Hizentra u odnosu na placebo je dokazana nakon prelaska sa intravenskih imunoglobulina (i.v.Ig). Direktni komparativni podaci lečenja lekom Hizentra u odnosu na i.v.Ig nisu dostupni. Videti takođe odeljak 5.1.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (0 – 18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih, s obzirom na to da se za svaku indikaciju doziranje određuje na osnovu telesne mase i prilagođava na osnovu kliničkog odgovora u indikacijama supstitucione terapije.

Primena leka Hizentra je procenjena kod 68 pedijatrijska pacijenta sa PID [uzrasta 2 do <12 godina] i 57 adolescenata [uzrasta 12 do <18 godina]. Nije bila potrebna primena specifičnih doza za pedijatrijsku populaciju da bi se postigli željeni nivoi IgG u serumu. Lek Hizentra nije ispitivan u kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata sa CIDP koji su mlađi od 18 godina.

Starija populacija

Pošto je doza određena telesnom masom i prilagođena kliničkom odgovoru prema prethodno pomenutim uslovima, ne smatra se da je doza kod starije populacije različita u odnosu na pacijente od 18-65 godina.

U kliničkim ispitivanjima lek Hizentra je procenjivana kod 13 pacijenta sa PID starosti >65 godina kod kojih nije bilo neophodno prilagođavanje doze da bi se postigle željene vrednosti IgG u serumu.

U kliničkim ispitivanjima lek Hizentra je procenjivana kod 61 pacijenta sa CIDP starosti >65 godina kod kojih nije bilo neophodno prilagođavanje doze da bi se postigao željeni klinički ishod.

Način primene

Ovaj lek se primenjuje samo supkutano.

Lečenje u kućnim uslovima

Supkutana infuzija u kućnim uslovima mora da bude započeta pod nadzorom lekara sa iskustvom u obučavanju pacijenata za primenu leka u kućnim uslovima. Lekar mora odabrati odgovarajući način primene infuzije (infuzija pomoću uređaja ili infuzija ručnim potiskom šprica), na osnovu stanja pacijenta i njegovih preferencija. Može se upotrebljavati odgovarajući infuzioni uređaj za supkutanu primenu imunoglobulina. Pacijent ili osoba koja brine o pacijentu moraju biti obučeni za upotrebu infuzionog uređaja, vođenje dnevnika terapije, kao i u mere koje treba preduzeti u slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija.

Lek Hizentra se može primeniti na mestima kao što su trbuh, butina, nadlaktica i/ ili lateralno u kuk.

Moguća je istovremena primena više od jednog infuzionog uređaja. Količina leka koja se ubrizgava na različita mesta se razlikuje. Kod odojčadi i dece, mesto infuzije može se menjati na svakih 5 – 15 mL. Kod odraslih, doze veće od 50 mL mogu se podeliti prema želji pacijenta. Broj mesta ubrizgavanja leka nije ograničen. Injekciona mesta primene treba da budu međusobno udaljena najmanje 5 cm.

Brzina infuzije

Hizentra se može primeniti pomoću:

- uređaja za infuziju, ili
- ručnim potiskom šprica.

Preporučena početna brzina infuzije zavisi od individualnih potreba pacijenta.

Infuzija pomoću infuzionog uređaja

Početna brzina infuzije ne bi trebalo da prelazi 20 mL/sat/po mestu primene.

Ukoliko se dobro podnosi (videti odeljak 4.4), brzina infuzije se može postepeno povećavati do 35 mL/sat/po mestu primene za naredne dve infuzije. Posle toga, ako pacijent podnosi početne infuzije u punoj dozi po mestu primene i maksimalnoj brzini, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti prema odluci pacijenta i na osnovu procene lekara.

Infuzija ručnim potiskom šprica

Preporučena početna brzina infuzije ne bi trebalo da prelazi 0.5 mL/min/po mestu primene (30 mL/sat/po mestu primene). Ukoliko se dobro podnosi (videti odeljak 4.4) brzina infuzije se može povećavati do 2,0 mL/min/po mestu primene (120 mL/sat/po mestu primene). Nakon toga, ako pacijent dobro podnosi početne infuzije pri punoj dozi po mestu primene i maksimalnoj brzini, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti prema odluci pacijenta i na osnovu procene lekara.

Možda će biti potrebna igla veličine 24G ili većeg promera (odnosno manji G broj (engl. „gauge“)) kako bi pacijenti mogli da primene infuziju pri većim brzinama. Korišćenje igle manjeg promera (odnosno veći G broj) može otežati ručno potiskivanje leka Hizentra. Samo se jedno mesto može infundirati po špricu. Ako je potreban dodatni špric leka Hizentra, treba koristiti novu sterilnu iglu i promeniti mesto infuzije.

4.3. Kontraindikacije

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

Pacijenti sa hiperprolinemijom tip I ili II.

Hizentra ne sme da se primenjuje intravaskularno.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, ime i broj serije primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi.

Hizentra se primenjuje samo supkutano. Ukoliko se lek Hizentra slučajno primeni u krvni sud, kod pacijenta može da se razvije šok.

Neophodno je pridržavati se preporučene brzine infuzije navedene u odeljku 4.2. Stanje pacijenata treba pažljivo pratiti i strogo posmatrati kako bi se uočili neželjeni događaji tokom primene infuzije.

Određene neželjene reakcije se mogu javiti češće kod pacijenata koji po prvi put primaju humani normalni imunoglobulin ili, u retkim slučajevima, usled prelaska na neki drugi lek koji sadrži humani normalni imunoglobulin ili ukoliko je terapija bila prekinuta duže od osam nedelja.

Moguće komplikacije se često mogu izbeći ako se obezbedi:

- da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin, tako što će u početku lek da se injektuje sporo (videti odeljak 4.2);
- da se kod pacijenata tokom infuzije pažljivo prati pojava bilo kakvih simptoma. Posebno treba pratiti stanje pacijenata koji ranije nikada nisu dobijali humani normalni imunoglobulin, pacijente koji prelaze sa drugog leka ili ako je protekao duži period od prethodne infuzije. Tada praćenje treba obaviti tokom prve infuzije, kao i tokom prvog sata nakon infuzije, kako bi se otkrila potencijalna neželjena dejstava.

Sve ostale pacijente treba posmatrati najmanje 20 minuta nakon primene.

U slučaju da se sumnja na alergijsku ili anafilaktičku reakciju potrebno je odmah prekinuti primenu infuzije. Ukoliko se pojave simptomi šoka, treba primeniti standardne medicinske mere.

Preosetljivost

Prave reakcije preosetljivosti su retke. Mogu se pojaviti posebno kod pacijenata sa anti-IgA antitelima, koje treba lečiti uz poseban oprez. Pacijente sa anti-IgA antitelima, kod kojih je primena supkutanih IgG lekova jedina mogućnost lečenja, treba uključiti na terapiju lekom Hizentra isključivo pod strogim medicinskim nadzorom.

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

Tromboembolija

Arterijski i venski tromboembolijski događaji kao što su infarkt miokarda, moždani udar, duboka venska tromboza i plućna embolija mogu se pojaviti prilikom upotrebe imunoglobulina. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa postojećim faktorima rizika za trombozu (kao što su starije životno doba, hipertenzija, dijabetes melitus i podatak o prethodnim vaskularnim oboljenjima ili epizodama tromboze, pacijentima sa stečenom ili naslednom trombofilijom, pacijentima koji su dugo imobilisani, pacijentima koji su u ozbiljnoj hipovolemiji, pacijentima koji imaju bolesti koje povećavaju viskozitet krvi). Pacijente treba informisati o prvim simptomima tromboembolijskih događaja, kao što su kratak dah, bol i otok ekstremiteta,

fokalni neurološki deficiti i bol u grudima i posavetovati da kontaktiraju svog lekara odmah nakon pojave simptoma. Pacijenti moraju biti adekvatno hidrirani pre primene imunoglobulina.

Sindrom aseptičnog meningitisa

Sindrom aseptičnog meningitisa je zabeležen prilikom intravenske ili supkutane primene imunoglobulina. Sindrom obično počinje u periodu od nekoliko sati do dva dana nakon primene imunoglobulina. Karakteriše se sledećim znacima i simptomima: jaka glavobolja, ukočenost vrata, pospanost, povišena telesna temperatura, fotofobija, mučnina i povraćanje. Pacijenti sa ovim znacima i simptomima zahtevaju temeljan neurološki pregled, uključujući i pregled cerebrospinalne tečnosti, da bi se isključili drugi uzroci meningitisa. Prekid lečenja imunoglobulinima dovodi do povlačenja sindroma aseptičnog meningitisa za nekoliko dana bez posledica.

Podaci o bezbednosti primene u odnosu na transmisivne agense

Standardne mere za prevenciju infekcija, koje mogu nastati upotrebom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme, uključuju selekciju donora, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične infektivne markere i uvođenje efikasnih faza proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se primenjuju lekovi poreklom iz humane krvi ili plazme, verovatnoća transmisije infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili neočekivane viruse i druge patogene.

Mere koje se sprovode smatraju se efikasnim u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV i virusa bez omotača kao što su HAV i parvovirus B19V.

Kliničko iskustvo pokazuje da nije bilo transmisije virusa hepatitisa A, niti parvovirusa B19 putem imunoglobulina. Šta više, pretpostavlja se da prisustvo antitela daje značajan doprinos sigurnosti od virusa.

Uticaj na dijagnostičke testove

Nakon primene infuzije imunoglobulina, prolazno povećanje raznih, pasivno prenetih antitela u krvi pacijenta može da dovede do lažno pozitivnog rezultata serološkog testa.

Pasivnim prenošenjem antitela na eritrocitne antigene, npr. A, B i D, može da dođe do netačnih rezultata u nekim serološkim testovima za izoantitela eritrocita (npr. Coombs-ov test).

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, tj. suštinski je "bez natrijuma".

Pedijatrijska populacija

Ista upozorenja i mere predostrožnosti se primenjuju i na pedijatrijsku populaciju.

Starija populacija

Ista upozorenja i mere opreza se primenjuju i na stariju populaciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Atenuisane žive virusne vakcine

Nakon terapije imunoglobulinima, efikasnost atenuisanih živih vakcina, kao što su vakcine protiv morbila (malih boginja), rubele, zauški i varičele, može biti smanjena tokom perioda od najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Treba napraviti pauzu od 3 meseca između primene ovog leka i vakcinacije atenuisanom živom vakcinom. Smanjenje efikasnosti, u slučaju vakcinacije protiv morbila (malih boginja), može trajati do godinu dana. Zato, pacijentima koji su primili vakcinu protiv morbila (malih boginja) treba pratiti nivo antitela.

Pedijatrijska populacija

Iste interakcije se mogu pojaviti i u pedijatrijskoj populaciji.

Starija populacija

Iste interakcije se mogu pojaviti i kod starije populacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz prospektivnih kliničkih studija o upotrebi humanog imunoglobulina kod trudnica su ograničeni. Zato, tokom trudnoće lek Hizentra treba primenjivati uz oprez. Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima pokazuje da se ne očekuju štetna dejstva na tok trudnoće, ili na fetus ili novorođenče. Kontinuirana primena kod trudnica obezbeđuje pasivni imunitet kod novorođenčeta.

Dojenje

Podaci iz prospektivnih kliničkih studija u kojima je korišćen humani normalni imunoglobulin kod dojilja su limitirani. Prema tome, lek Hizentra treba davati dojiljama samo uz oprez. Međutim, kliničko iskustvo sa imunoglobulinima pokazuje da se ne očekuju štetna dejstva na novorođenče. Imunoglobulini se izlučuju u mleko i mogu da doprinesu prenosu zaštitnih antitela na novorođenče.

Fertilitet

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima pokazuje da se ne očekuju štetna dejstva na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena nekim neželjenim dejstvima leka Hizentra, kao npr. vrtoglavica (videti odeljak 4.8). Pacijenti kod kojih se pojave neželjena dejstva tokom lečenja treba da sačekaju da se ona povuku pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Neželjene reakcije kao što su drhtavica, glavobolja, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, bol u zglobovima, nizak krvni pritisak i umereni bol u leđima se mogu povremeno javiti.

Retko, humani imunoglobulin može prouzrokovati nagli pad krvnog pritiska i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i ako pacijent nije pokazao preosetljivost prilikom prethodne primene.

Lokalne reakcije na mestu primene: otok, bol, crvenilo, induracija (otvrdnuće), lokalna toplota, svrab, modrice i osip.

Podaci o bezbednosti primene u odnosu na transmisivne agense dati su u odeljku 4.4.

Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su prikupljene u kliničkim studijama u kojima je ispitivan lek Hizentra iz 7 studija faze III na pacijentima sa primarnom imunodefijencijom (n=231), 2 studije faze IV kod pacijenata sa PID (n=74), iz 1 studije faze III (n=115) i 1 nastavka studije (n=82) kod pacijenata sa CIDP (ukupno N= 502 pacijenta; 26646 infuzija). Neželjene reakcije prijavljene u ovim kliničkim studijama su dole sumirane i kategorisane prema MedDRA klasama sistema organa i učestalosti.

Učestalost po pacijentu ili po infuziji je procenjena prema sledećim definicijama: 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 ($< 1/10000$).

Učestalost neželjenih reakcija na lek Hizentra dobijena u kliničkim studijama i postmarketiškom ispitivanju, stopa prijavljivanja po pacijentu ili po infuziji

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena reakcija (MedDRA)	Učestalost po pacijentu	Učestalost po infuziji
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno	Retko
	Anafilaktička reakcija	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često	Povremeno
	Vrtoglavica, migrena	Često	Retko
	Tremor (uključujući psihomotornu hiperaktivnost)	Povremeno	Retko
	Aseptički meningitisa	Povremeno	Veoma retko
	Osećaj žarenja	Nepoznato	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Povremeno	Veoma retko
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Često	Retko
	Naleti vrućine	Povremeno	Retko
	Embolijski i tromboembolijski događaji	Nepoznato	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, bol u abdomenu	Često	Povremeno
	Mučnina, povraćanje	Često	Retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Veoma često	Povremeno
	Pruritus, urtikarija	Često	Retko
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u skeletnim mišićima, artralgiya	Često	Povremeno
	Mišićni spazam, mišićna slabost	Povremeno	Retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcija na mestu primene infuzije	Veoma često	Veoma često
	Umor (uključujući malaksalost), pireksija	Često	Povremeno
	Bol u grudima, stanje slično gripu, bol	Često	Retko
	Drhtavica (uključujući hipotermiju)	Povremeno	Retko
	Ulkus na mestu infuzije	Nepoznato	Nepoznato
Ispitivanja	Povišen nivo kreatinina u krvi	Povremeno	Retko

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja su pokazala da je ukupan profil bezbednosti leka Hizentra kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata sa PID sličan.

Nisu sprovedene kliničke studije kod pedijatrijskih pacijenata sa CIDP uzrasta mlađih od 18 godina.

Starija populacija

Iste neželjene reakcije se mogu pojaviti u starijoj populaciji. Informacije dostupne iz kliničkih studija pokazale su da nema razlike u bezbednosnom profilu pacijenata ≥ 65 godina u odnosu na mlađe pacijente.

Iskustvo sa lekom Hizentra kod pacijenata ≥ 65 godina nakon stavljanja leka u promet pokazuje ukupno sličan bezbednosni profil u ovoj starosnoj grupi kao i kod mlađih pacijenata.

Videti odeljak 4.4 za detalje o faktorima rizika i preporukama za praćenje.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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 lekom Hizentra nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini. Imunoglobulini, humani normalni, za ekstravaskularnu primenu.

ATC šifra: J06BA01

Humani normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agenasa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela koja su prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz pula plazme prikupljene od najmanje 1000 donora. Raspodela potklasa imunoglobulina G u njemu je skoro proporcionalna onoj u nativnoj humanoј plazmi.

Mehanizam dejstva

Kod imunodeficijencije, adekvatne doze leka Hizentra mogu da obnove abnormalno niske nivoe antitela Imunoglobulina G do normalnih vrednosti i tako pomognu u lečenju infekcije.

Mehanizam delovanja u indikacijama koje nisu supstitucionarna terapija nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulacijske efekte.

PID

U evropskoj pivotalnoj prospektivnoj otvorenoj, multicentričnoj studiji sa jednom grupom u kojoj je učestvovao 51 pacijent sa sindromom primarne imunodeficijencije, uzrasta od 3 do 60 godina, primenjena je terapija lekom Hizentra u trajanju do 41 nedelje. Prosečna doza primenjena svake nedelje iznosila je 0,12 g/kg telesne mase (tm). Postignuti su i održani najniži nivoi IgG uz prosečnu koncentraciju od 7,99 - 8,25 g/L tokom celog perioda lečenja. Pacijenti su primili ukupno 1831 nedeljnu infuziju leka Hizentra.

U američkoj prospektivnoj otvorenoj, multicentričnoj studiji sa jednom grupom u kojoj je učestvovalo 49 pacijenata sa sindromom primarne imunodeficijencije, uzrasta od 5 do 72 godine, primenjena je terapija lekom Hizentra u trajanju do 15 meseci. Prosečna doza primenjena svake nedelje iznosila je 0,23 g/kg tm. Postignuti su i održani najniži nivoi IgG uz prosečnu koncentraciju od 12,53 g/L tokom celog perioda lečenja. Pacijenti su primili ukupno 2264 nedeljne infuzije leka Hizentra.

Nisu prijavljene ozbiljne bakterijske infekcije tokom perioda efikasnosti kod pacijenata koji su primali lek Hizentra tokom kliničkih ispitivanja.

Kako bi se procenila bezbednost i podnošljivost većih brzina infuzije kod ručnog potiska šprica i primene pomoću uređaja, 49 osoba sa PID starosti od 2 do 75 godina bilo je uključeno u nerandomizovanu, otvorenu, multicentričnu studiju faze IV sa paralelnim grupama, naziva HILO (engl. *Hizentra Label Optimization*) u sklopu koje su bili lečeni lekom Hizentra najmanje 12 nedelja (11 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do

<18 godina, 35 odraslih pacijenata starosti od 18 do 65 godina, i 3 gerijatrijska pacijenta starosti >65 godina). U prvoj grupi pacijenata koji su primali lek Hizentra tehnikom ručnog potiska (n = 16) primenjivano je 2 do 7 infuzija nedeljno sa brzinama protoka od 30, 60 i 120 mL/sat/po mestu primene (videti odeljak 4.2). U drugoj grupi pacijenata koji su primali lek Hizentra pomoću uređaja (n = 18) primenjivane su nedeljne infuzije leka Hizentra sa brzinom protoka od 25, 50, 75 i 100 mL/sat/po mestu primene. U trećoj grupi, volumeni infuzije od 25, 40 i 50 mL po po mestu primene dodatno su procenjeni u primeni pomoću uređaja kod nedeljnih doza leka Hizentre (n = 15). U sve tri grupe, svaki se parametar infuzije koristio 4 nedelje, nakon čega su ispitanici koji su uspešno završili potreban minimalni broj valjanih infuzija mogli preći na sledeći veći parametar infuzije.

Primarni parametar praćenja bio je procenat ispitanika sa uspehom pri višem parametaru infuzije.

Grupa	Parametar infuzije i stopa ispitanika sa uspehom (%)			
1. brzine protoka kod ručnog potiska šprica	30 mL/sat/po mestu primene	60 mL/sat/po mestu primene	120 mL/sat/po mestu primene	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. brzine protoka kod primene uređajem	25 mL/sat/po mestu primene	50 mL/sat/po mestu primene	75 mL/sat/po mestu primene	100 mL/sat/po mestu primene
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. volumeni kod primene uređajem	25 mL/po mestu primene	40 mL/po mestu primene	50 mL/po mestu primene	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Ispitanik sa uspehom: u grupi sa primenom uređaja je to ispitanik koji je obavio ≥ 3 valjane infuzije od 4 predviđene za parametar infuzije; u grupi sa ručnim potiskom to je ispitanik koji je obavio $\geq 60\%$ valjanih infuzija za parametar infuzije. Infuzija se smatra valjanom ako je postignuto $\geq 95\%$ planiranog protoka/volumena po ≥ 1 mestu infuzije.

Sveukupno, broj infuzija bez ozbiljnih lokalnih reakcija naspram ukupnog broja infuzija (podnošljivost) bio je $\geq 0,98$ u svim grupama za sve parametre infuzije. Nisu primećene klinički značajne razlike u najnižim koncentracijama IgG-a u serumu između početne vrednosti prvog dana i na kraju ispitivanja kod svih ispitanika.

CIDP

Bezbednost, efikasnost i podnošljivost leka Hizentra kod pacijenata sa CIDP je procenjena u paralelnoj grupi faze III multicentrične, dvostruko slepe, randomizovane, placebo kontrolisane studije PATH (*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra* - Polineuropatija i lečenje lekom Hizentra). 172 odrasle osobe sa definitivnim ili verovatnim CIDP koje su prethodno lečene i odgovorile na terapiju intravenskim imunoglobulinima su randomizovane na grupe koje su lečene sa 0,2 g/kg leka Hizentra nedeljno, 0,4 g/kg leka Hizentra nedeljno ili placebo grupu i praćene su sledeće 24 nedelje. Srednja vrednost trajanja ekspozicije bila je 118,9 dana u grupi koja je primala lek Hizentra 0,2 g/kg i 129 dana u grupi koja je primala lek Hizentra 0,4 g/kg (maksimalna ekspozicija do 167 odnosno 166 dana u svakoj grupi, redom). Ispitanici su uglavnom paralelno koristili 4 mesta za infuziju (najviše do 8 mesta paralelno). Ukupno, 57 ispitanika je primilo 1514 infuzija u placebo grupi, 57 ispitanika je primilo 2007 infuzija u grupi koja je primala 0,2 g/kg leka Hizentra i 58 ispitanika je primilo 2218 infuzija u grupi koja je primala 0,4 g/kg leka Hizentra (ukupno 5739 infuzija).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je procenat ispitanika koji su imali CIDP relaps (definisan kao povećanje ≥ 1 poen u prilagođenom INCAT skoru [INCAT Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment] (u odnosu na bazalne vrednosti) ili su povučeni iz bilo kog razloga u toku lečenja lekom Hizentra.

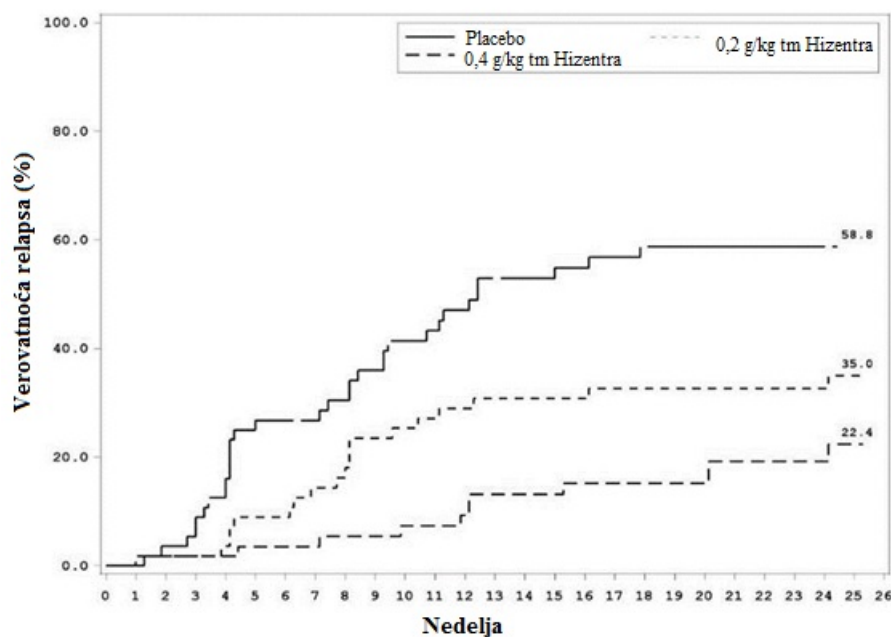
Obe doze leka Hizentra su pokazale superiornost u odnosu na placebo u primarnom parametru praćenja. Statistički značajno manji procenat ispitanika lečenih lekom Hizentra, 32,8% iz grupe koja je dobijala 0,4 g/kg i 38,6% iz grupe koja je dobijala 0,2 g/kg, je imao CIDP relaps ili je povučen iz drugih razloga u odnosu na 63,2% ispitanika lečenih placebom ($p < 0,001$ ili $p = 0,007$, redom). Ako se posmatra samo relaps, učestalost CIDP relapsa je bila 19% kod pacijenata lečenih dozom od 0,4 g/kg leka Hizentra i 33,3% kod

onih koji su lečeni dozom od 0,2 g/kg leka Hizentra u odnosu na 56,1% koji su dobijali placebo ($p < 0,001$ ili $p = 0,012$, redom). Prema tome, tokom perioda lečenja od 24 nedelje, lek Hizentra je sprečio relaps kod 81% ispitanika koji su dobijali 0,4 g/kg tm i 67% ispitanika koji su dobijali 0,2 g/kg tm leka Hizentra, dok je u placebo grupi bilo 44 % ispitanika koji nisu imali relaps.

Vreme do CIDP relapsa (slika 1) je procenjeno, i odgovarajuće verovatnoće za CIDP relaps bazirane na Kaplan-Meier-ovoj proceni su bile: za placebo 58,8%; 0,2 g/kg tm leka Hizentra, 35%, i 0,4 g/kg tm leka Hizentra, 22,4 %. Step hazarda (95% CI) za nižu i višu dozu u odnosu na placebo je bio 0,48 (0,27, 0,85) i 0,25 (0,12, 0,49), redom.

Razlika između grupe koja je primala 0,2 g/kg tm i grupe koja je primala 0,4 g/kg tm leka Hizentra nije dostigla statističku značajnost.

Slika 1. Kaplan-Meier-ova dijagram vremena do CIDP relapsa.



U rezultatima efikasnosti (INCAT skor, prosečan intenzitet stiska šake, i MRC engl. *Medical Research Council sum score*) ispitanici u obe dozne grupe leka Hizentra su ostali stabilni, dok su ispitanici u placebo grupi imali pogoršanje. Ispitanici u grupi koja je primala visoke doze leka Hizentra su ostali stabilni u Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) procentnom skor. Ispitanici u obe dozne grupe leka Hizentra su bili stabilni u odnosu na elektrofiziološke parametre.

Multicentrični otvoreni produžetak studije faze III koji je trajao 48 nedelja, uključio je 82 pacijenta sa CIDP iz PATH studije. Produžetak studije je ispitivao dugoročnu bezbednost i efikasnost terapije održavanja lekom Hizentra u dve doze nedeljno, 0,2 g/kg i 0,4 g/kg tm. Prema dizajnu studije, isti pacijent je mogao primiti obe doze leka tokom studije: 72 osobe su primale dozu od 0,4 g/kg i 73 osobe su primale dozu od 0,2 g/kg tokom perioda evaluacije efikasnosti. Prosečni period evaluacije efikasnosti je bio 125,8 dana (raspon 1-330) u grupi koja je primala 0,2 g/kg i 196, 1 dan (raspon 1-330) u grupi koja je primala 0,4 g/kg tm. Pacijenti koji su bez relapsa završili učešće u pivotalnoj studiji PATH na dozi od 0,4 g/kg tm i koji su inicijalno primili ovu dozu u produžetku studije imali su stopu relapsa od 5,6% (1/18 pacijenata). Od svih pacijenata koji su primili 0,4 g/kg tm leka Hizentra u produžetku studije PATH, njih 9,7% (7/72 pacijenata) je imalo relaps. Pacijenti koji su bez relapsa završili učešće u pivotalnoj studiji PATH na dozi od 0,2 g/kg tm i koji su inicijalno primili ovu dozu leka Hizentra u produžetku studije PATH imali su stopu relapsa od 50% (3/6 bolesnika). Od svih pacijenata koji su primili dozu od 0,2 g/kg tm u produžetku studije, njih 47,9% (35/73 pacijenata) je imalo relaps. U produžetku studije, smanjenje doze kod pacijenata koji su završili studiju PATH bez obzira da li su primali 0,4 g/kg ili 0,2 g/kg tm bilo je moguće kod 67,9% pacijenata (19/28 pacijenata), bez pojave relapsa: svih 9 pacijenata koji su imali relaps oporavili su se unutar 4 nedelje nakon

lečenja dozom od 0,4 g/kg tm. Intenzitet stiska šake, MRC zbirni skor i R-ODS procentni skor su ostali stabilni u odnosu na početne vrednosti kod pacijenata koji nikada nisu imali relaps u produžetku studije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Hizentra nisu utvrđene kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta od 2 do 18 godina. Lek Hizentra je procenjen kod 68 pedijatrijskih ispitanika sa PID uzrasta od 2 do <12 godina i 57 pedijatrijskih ispitanika uzrasta 12 do <18 godina. Nije bilo razlika u farmakokinetici, profilima bezbednosti i efikasnosti u poređenju sa odraslim pacijentima. Nije potrebno posebno prilagođavanje doze za pedijatrijsku populaciju da bi se postigli željeni nivoi IgG u serumu. Nisu uočene razlike u farmakodinamskim parametrima između odraslih i pedijatrijskih studijskih pacijenata sa PID.

Hizentra nije procenjena u kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata sa CIDP koji su bili mlađi od 18 godina.

Starija populacija

Nisu uočene razlike u bezbednosti i efikasnosti između pacijenata sa PID, starosti >65 godina i pacijenata sa PID uzrasta 18 do 65 godina. U kliničkim studijama, Hizentra je procenjivana kod 13 pacijenata sa PID >65 godina starosti.

Nisu uočene razlike u bezbednosti i efikasnosti između pacijenata sa CIDP > 65 godina i pacijenata sa CIDP uzrasta od 18 do 65 godina. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa CIDP, 61 ispitanik starosti >65 godina je lečen lekom Hizentra.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Nakon supkutane primene leka Hizentra, maksimalni nivoi u serumu se postižu nakon približno 2 dana.

Eliminacija

IgG i IgG kompleksi se razgrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

PID

U jednom kliničkom ispitivanju faze III leka Hizentra (n=46), učesnici su postigli najniže nivoe leka (medijana je 8,1 g/L) tokom perioda od 29 nedelja primene prosečnih doza od 0,06 do 0,24 g/kg tm.

Simulacije empirijskim populacionim farmakokinetičkim modelima su ukazivale da se održivi uporedivi nivoi IgG ($AUC_{0-14\text{dana}}$, $C_{\min 14\text{dana}}$) mogu dobiti ako se lek Hizentra primenjuje supkutano svake dve nedelje korišćenjem duple nedeljne doze tokom terapije održavanja.

Ove simulacije dalje su ukazivale da se uporedivi najniži nivoi IgG u serumu mogu postići kad se nedeljna doza održavanja leka Hizentra primenjuje u proporcionalnim količinama češće nego jednom nedeljno (npr. dva puta nedeljno, tri puta nedeljno, pet puta nedeljno ili dnevno).

Simulacija 2 -3 propuštene dnevne doze rezultirala je medijanom smanjenja nivoa IgG u serumu od $\leq 4\%$ u poređenju sa dnevnom dozom. Nadoknadom propuštenih doza nakon ponovnog uspostavljanja dnevnog doziranja, medijana profila koncentracije ponovo je dostignuta u roku od 2 do 3 dana. Međutim, kada se propuštene doze nisu nadoknadile nakon što je doziranje ponovo bilo uspostavljeno, bilo je potrebno 5 do 6 nedelja da se najniži nivoi IgG vrate u stanje dinamičke ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa PID.

Starija populacija

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između pacijenata sa PID starosti >65 godina i pacijenata sa PID starosti 18 do 65 godina.

CIDP

U PATH studiji, ispitanici (n=172) su postigli najniže nivoe održavanja u periodu od 24 nedelje kada su primali nedeljne doze od 0,2 g/kg tm i 0,4 g/kg tm, redom. Srednja vrednost (SD) najniže koncentracije IgG

posle 24 nedelje lečenja lekom Hizentra u grupi od 0,4 g/kg tm je bila 20,6 (3,24) g/L i 15,4 (3,06) g/L u grupi od 0,2 g/kg tm. Simulacije u populacionim farmakokinetičkim modelima u PATH studiji ukazuju da se uporediva ekspozicija IgG (C_{max} , $AUC_{0-14 \text{ dana}}$, C_{min} , 14 dana) postiže kada se dvostruka nedeljna doza leka Hizentra daje svake dve nedelje ispitanicima sa CIDP. Ove simulacije takođe ukazuju da se uporediva IgG ekspozicija postiže kada se nedeljna doza održavanja leka Hizentra podeli u nekoliko češćih doza (2 do 7 puta nedeljno) u populaciji pacijenata sa CIDP.

Pedijatrijska populacija

Lek Hizentra nije ispitivan u kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata sa CIDP koji su mlađi od 18 godina.

Starija populacija

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između pacijenata sa CIDP starosti >65 godina i pacijenata sa CIDP uzrasta 18 do 65 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su normalni sastavni deo ljudskog tela. L-prolin je fiziološka, neesencijalna amino kiselina.

Bezbednost leka Hizentra je ispitana u nekoliko pretkliničkih studija sa posebnim osvrtom na pomoćnu supstancu L-prolin. Pretklinički podaci iz farmakoloških i toksikoloških studija, pokazuju da u pogledu bezbednosti ne postoji poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-prolin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.
Lek se mora upotrebiti odmah nakon otvaranja bočice.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica od stakla tip I sa halobutilnim zatvaračem, aluminijumskom kapom, plastičnim *flip off* diskom, koja sadrži 5 mL, 10 mL ili 20 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 5 mL, 10 mL ili 20 mL rastvora i Upustvo za lek.

Veličina pakovanja: 1 bočica, staklena

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

Ne moraju sve veličine pakovanja da budu u prometu.

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

Lek Hizentra je rastvor spreman za upotrebu, u bočici za jednokratnu upotrebu. S obzirom na to da rastvor ne sadrži konzervans, lek Hizentra treba upotrebiti odmah po otvaranju bočice.

Lek treba da bude na sobnoj temperaturi ili temperaturi tela pre primene.

Rastvor mora biti bistar, bledo žut ili svetlo braon.

Rastvore koji su zamućeni ili sadrže čestice ne treba koristiti.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O.

Batajnički drum 5A

Beograd

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

Hizentra, rastvor za injekciju, 200 mg/mL, 1 x 5 mL: 000676452 2024

Hizentra, rastvor za injekciju, 200 mg/mL, 1 x 10 mL: 000676728 2024

Hizentra, rastvor za injekciju, 200 mg/mL, 1 x 20 mL: 000676945 2024

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

Datum prve dozvole: 06.03.2014.

Datum obnove dozvole: 11.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2025.