

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Human normal immunoglobulin Pharma Plasma 50 mg/ml infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Normální lidský imunoglobulin pro intravenózní podání (IVIg).

Jeden ml roztoku obsahuje:

Normální lidský imunoglobulin 50 mg

(čistota nejméně 95 % IgG)

Jedna injekční lahvička s 20 ml obsahuje: 1 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička s 50 ml obsahuje: 2,5 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička se 100 ml obsahuje: 5 g normálního lidského imunoglobulinu.

Jedna injekční lahvička s 200 ml obsahuje: 10 g normálního lidského imunoglobulinu.

Rozdělení jednotlivých podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG<sub>1</sub> 62,1 %

IgG<sub>2</sub> 34,8 %

IgG<sub>3</sub> 2,5 %

IgG<sub>4</sub> 0,6 %

Obsah IgA je maximálně 50 mikrogramů/ml.

Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek obsahuje 100 mg maltózy v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý nebo lehce opalizující, bezbarvý nebo světle žlutý.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

#### Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let věku) u:

- Syndromu primární imunodeficiency (PID) s poruchou tvorby protilátek.
- Sekundární imunodeficiency (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo opakujícími se infekcemi, není u nich účinná antimikrobiální léčba a buď u nich bylo **prokázáno selhání specifických protilátek (PSAF)\*** nebo mají hladiny IgG v séru < 4 g/l.

\*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek proti vakcínám s pneumokokovým polysacharidovým a polypeptidovým antigenem

#### Imunomodulace u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let věku) u:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před operací k úpravě počtu trombocytů
- Guillainův-Barrého syndromu
- Kawasakiho nemoc (v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou; viz bod 4.2)
- Chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)
- Multifokální motorické neuropatie (MMN)

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Je třeba, aby se substituční terapie zahájila a vedla pod dozorem lékaře s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě imunodeficiency.

### Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávku může být nutné individuálně upravit pro každého pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka stanovená na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Následující režimy dávkování mohou sloužit jako návod.

#### *Substituční léčba u syndromu primární imunodeficiency*

Režimem dávkování by mělo být dosaženo minimální hladiny IgG (měřené před následující infuzí) nejméně 6 g/l nebo hodnoty v rámci normálního referenčního rozmezí pro populaci daného věku. Dosažení rovnovážného stavu (hladina IgG v ustáleném stavu) trvá tři až šest měsíců od zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka 0,4 – 0,8 g/kg je podána jednorázově a po ní následuje dávka nejméně 0,2 g/kg jednou za tři až čtyři týdny.

Dávka nezbytná k dosažení minimální hladiny IgG 6 g/l je v rozsahu 0,2 – 0,8 g/kg/měsíc. Po dosažení rovnovážného stavu se interval mezi dávkami pohybuje mezi 3 - 4 týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Za účelem snížení výskytu bakteriálních infekcí může být nevyhnutelné zvýšit dávkování a docílit vyšších minimálních hladin.

#### *Sekundární imunodeficiency (podle definice v bodě 4.1)*

Doporučená dávka je 0,2 – 0,4 g/kg jednou za tři až čtyři týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Dávka se má upravit dle potřeby, aby bylo dosaženo optimální ochrany proti infekcím; u pacientů s přetrvávající infekcí může být nutné dávku zvýšit; snížení dávky lze zvážit, pokud je pacient trvale bez infekce.

### *Primární imunitní trombocytopenie*

Možné jsou dva alternativní režimy léčby:

- 0,8-1 g/kg podaných první den; tato dávka může být do tří dnů od první dávky jednou zopakována
- 0,4 g/kg podaných denně po dobu dvou až pěti dnů.

Při relapsu onemocnění lze léčbu opakovat.

### *Guillainův-Barrého syndrom*

0,4 g/kg/den po dobu 5 dní (dávkování možno opakovat v případě relapsu).

### *Kawasakiho nemoc*

2,0 g/kg se má podat v jedné dávce. Pacienti mají být současně léčeni kyselinou acetylsalicylovou.

### *Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)*

Počáteční dávka: 2 g/kg během 2 - 5 po sobě jdoucích dnů.

Udržovací dávky:

1 g/kg v průběhu 1 - 2 po sobě jdoucích dnů jednou za 3 týdny.

Účinek léčby se má vyhodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících léčby pozorován žádný léčebný účinek, má se léčba ukončit.

Pokud je léčba účinná, lékař rozhodne o dlouhodobé léčbě na základě odpovědi pacienta a odpovědi na udržovací léčbu. Dávkování a intervaly podávání může být nutné upravit individuálně podle klinického průběhu onemocnění.

### *Multifokální motorická neuropatie (MMN)*

Počáteční dávka: 2 g/kg podávaná v průběhu 2 - 5 po sobě jdoucích dnů.

Udržovací dávka: 1 g/kg jednou za 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg jednou za 4 až 8 týdnů.

Účinek léčby se má vyhodnotit po každém cyklu; pokud není po 6 měsících pozorován žádný léčebný účinek, má se léčba ukončit.

Pokud je léčba účinná, lékař rozhodne o dlouhodobé léčbě na základě odpovědi pacienta a odpovědi na udržovací léčbu. Dávkování a intervaly podávání může být třeba upravit individuálně podle klinického průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování shrnuje následující tabulka:

<b>Indikace</b>	<b>Dávka</b>	<b>Frekvence injekcí</b>
Substituční léčba		
Syndromy primární imunodeficience	Počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg  Udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg	jednou za 3 - 4 týdny
Sekundární imunodeficience (podle definice v bodě 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	jednou za 3 - 4 týdny
<u>Imunomodulace:</u>		
Primární imunitní trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg  nebo  0,4 g/kg/den	v den 1, možno opakovat jednou během 3 dnů   po dobu 2 - 5 dní

Guillainův-Barrého syndrom	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dní
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	v jedné dávce současně s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg	v rozdělených dávkách během 2 - 5 dní
	Udržovací dávka: 1 g/kg	jednou za 3 týdny během 1 - 2 dní
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg	během 2 - 5 po sobě jdoucích dní
	Udržovací dávka: 1 g/kg	jednou za 2 - 4 týdny
	nebo 2 g/kg	nebo jednou za 4 - 8 týdnů během 2 - 5 dní

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k tomu, že dávkování u každé indikace vychází z tělesné hmotnosti a je upraveno dle klinické odpovědi, dávkování u dětí a dospívajících (0 - 18 let) se neliší od dávkování dospělých.

#### Porucha funkce jater

Není k dispozici žádný důkaz, že je potřebná úprava dávky.

#### Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávky, pokud to nevyžaduje klinický stav, viz bod 4.4.

#### Starší pacienti

Žádná úprava dávky, pokud to nevyžaduje klinický stav, viz bod 4.4.

#### *CIDP*

Vzhledem k vzácnosti onemocnění a celkovému nízkému počtu pacientů je pouze málo zkušeností s intravenózním podáním imunoglobulinů dětem s CIDP; k dispozici jsou proto pouze data z publikací. Všechna publikovaná data však jednotně dokládají, že léčba IVIg je stejně účinná u dospělých a dětí stejně jako v případě zavedených indikací IVIg.

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Normální lidský imunoglobulin se musí podávat intravenózně s počáteční rychlostí 0,46 – 0,92 ml/kg/hod (10 - 20 kapek za minutu) po dobu 20 - 30 minut. Viz bod 4.4. Při výskytu nežádoucích účinků se musí buď snížit rychlost podání, nebo zastavit podání infuze. Při dobré snášenlivosti lze rychlost postupně zvýšit až na maximálně 1,85 ml/kg/hod (40 kapek/min).

U pacientů s PID, kteří tolerují rychlost podání infuze 0,92 ml/kg/hod, je možné rychlost podání postupně zvýšit na 2 ml/kg/hod, 4 ml/kg/hod až na maximálně 6 ml/kg/hod každých 20 - 30 min a to pouze, jestliže pacient infuzi dobře toleruje.

Dávka a rychlost podání infuze se upravuje podle potřeb pacienta. S ohledem na tělesnou hmotnost, dávku a výskyt nežádoucích účinků pacient nemusí dosáhnout maximální rychlosti podání infuze. Při výskytu nežádoucích účinků se podání infuze musí ihned zastavit a znovu pokračovat rychlostí, která je pro pacienta vhodná.

Viz také bod 6.6

#### Speciální populace

U pediatrických (0 – 18 let) a starších (> 64 let věku) pacientů by se mělo podání infuze zahájit při rychlosti 0,46 – 0,92 ml/kg/hod (10 - 20 kapek za minutu) po dobu 20 - 30 minut. Pokud je infuze dobře tolerována a při zvážení stavu pacienta je možné rychlost postupně zvýšit na maximálně 1,85 ml/kg/hod (40 kapek/min).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku (lidské imunoglobuliny) nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz bod 4.4 a 6.1).

Pacienti se selektivním deficitem IgA, u kterých se vytvořily protilátky proti IgA, protože podání přípravku obsahujícího IgA může vyvolat anafylaxi.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg maltózy na 1 ml jako pomocnou látku. Narušením testů pro vyšetření hladiny glukózy v krvi maltózou může vést k falešně zvýšeným hodnotám glukózy a nevhodnému podání inzulínu, což může způsobit život ohrožující hypoglykémii a smrt. Zároveň skutečná hypoglykémie může zůstat bez léčby, protože stav hypoglykémie nebude kvůli falešně vyššímu výsledku testu na glukózu odhalen. *Další informace viz bod 4.5.* Akutní selhání ledvin viz níže.

Léčivý přípravek obsahuje přibližně 3 mmol/l (nebo 69 mg/l) sodíku, což je třeba vzít v úvahu u pacientů s dietou s omezeným množstvím sodíku.

#### *Sledovatelnost*

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

#### *Speciální preventivní opatření*

Potenciálním komplikacím lze často předejít ověřením:

- že pacienti nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin zahájením podávání přípravku pomalou rychlostí (rychlost podání 0,46 – 0,92 ml/kg/hod);
- že pacienti jsou během podávání infuze pečlivě sledováni pro výskyt jakýchkoliv příznaků. Zejména pacienti, kterým se normální lidský imunoglobulin podává poprvé, pacienti převedeni z jiného IVIg přípravku, nebo po dlouhém období od podání předchozí infuze je třeba sledovat v nemocnici během první infuze a první hodiny po infuzi, aby byly zachyceny příznaky možných nežádoucích účinků. Všechny ostatní pacienty je třeba sledovat nejméně 20 minut po podání.

U všech pacientů podání IVIg vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před zahájením infuze IVIg;

- sledování množství vyloučené moči;
- sledování hladiny kreatininu v séru;
- vyvarování se současného užívání klíčových diuretik (viz bod 4.5).

V případě nežádoucích účinků se buď musí snížit rychlost podávání infuze, nebo se podávání infuze zastaví. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

#### Reakce na infuzi

Některé nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, zrudnutí, zimnice, bolest svalů, sípot, tachykardie, bolest dolní části zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí podávání infuze. Doporučená rychlost infuze uvedená v bodě 4.2 se proto musí pečlivě dodržovat. Pacienti musí být v průběhu celé infuze důkladně kontrolováni a pečlivě sledováni s ohledem na výskyt jakýchkoliv příznaků.

Nežádoucí účinky se mohou objevit častěji:

- u pacientů, kterým se normální lidský imunoglobulin podává poprvé, nebo ve vzácných případech, kdy byl přípravek s normálním lidským imunoglobulinem nahrazen jiným nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý časový odstup
- u pacientů s neléčenou infekcí nebo základním chronickým zánětem

#### Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů:

- s nedetekovatelnou hladinou IgA, kteří mají protilátky proti IgA
- kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali

V případě šoku se zahájí standardní terapie šoku.

#### Tromboembolizmus

Existuje klinicky prokázaná souvislost mezi podáním IVIg a tromboembolickými příhodami, jako jsou infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhody (včetně cévní mozkové příhody), plicní embolie a hluboká žilní trombóza, u kterých se předpokládá, že souvisí s relativním zvýšením viskozity krve během infuze vysokých dávek imunoglobulinu u rizikových pacientů. Je zapotřebí opatrnosti při předepisování a podávání infuzí IVIg obézním pacientům a pacientům s dříve se vyskytujícími rizikovými faktory trombotických příhod (jako jsou pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárního onemocnění nebo trombotické příhody, pacienti se získanými nebo vrozenými trombofilními stavy, pacienti s prodlouženou dobou imobilizace, pacienti se závažnou hypovolemií, pacienti s onemocněními, při kterých se zvyšuje viskozita krve).

U pacientů s rizikem rozvoje tromboembolických nežádoucích účinků se mají IVIg přípravky podávat nejmenší rychlostí a v nejmenší dávce jaké jsou z praktického hlediska možné.

#### Akutní selhání ledvin

V souvislosti s IVIg terapií byly zaznamenány případy akutního selhání ledvin. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, jako je předcházející renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolemie, nadváha, současné podávané nefrotoxické léčivé přípravky a věk nad 65 let.

Před podáním infuze IVIg je třeba vyhodnotit renální parametry, zejména u pacientů s potenciálním zvýšeným rizikem vzniku akutního renálního selhání a je třeba vyšetření opakovat ve vhodných intervalech. U pacientů s rizikem akutního selhání ledvin mají být infuze přípravků IVIg podávány nejmenší rychlostí a v nejmenší možné dávce. V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušování podávání IVIg.

Přestože byly případy renální dysfunkce a akutního selhání ledvin zaznamenány v souvislosti s podáváním mnoha různých registrovaných IVIg přípravků s obsahem různých pomocných látek, jako jsou sacharóza, glukóza a maltóza, přípravky obsahující sacharózu jako stabilizátor mají v celkovém množství nepoměrně vysoké zastoupení. Rizikovým pacientům by proto měly být podávány IVIg přípravky neobsahující tyto pomocné látky. Přípravek Human normal immunoglobulin Pharma Plasma obsahuje maltózu (viz pomocné látky výše).

#### Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Syndrom aseptické meningitidy byl hlášen ve spojitosti s léčbou IVIg.

Syndrom se obvykle začne projevovat do několika hodin až 2 dnů po podání IVIg léčby. Mozkomíšního mok je často pozitivní s pleocytózou až několik tisíc buněk na mm<sup>3</sup>, převahou granulocytů a zvýšenou hladinou bílkovin až několik set mg/dl.

AMS se může častěji objevit ve spojení s léčbou vysokými dávkami (2 g/kg) IVIg.

Pacienti s těmito příznaky mají podstoupit podrobné neurologické vyšetření včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby byly vyloučeny jiné příčiny meningitidy.

Prerušení léčby IVIg vedlo během několika dní k remisi AMS bez následků.

#### Hemolytická anémie

IVIg přípravky mohou obsahovat skupiny protilátek, které mohou působit jako hemolyziny a indukovat *in vivo* vazbu erytrocytů s imunoglobuliny, což způsobí přímou pozitivní antiglobulinovou reakci (Coombsův test) a zřídka hemolýzu. Po podání léčby IVIg se může následně vyvinout hemolytická anémie z důvodu zvýšené sekvestraci erytrocytů. U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a příznaky hemolýzy (viz bod 4.8).

#### Neutropenie/Leukopenie

Po léčbě přípravky IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo epizody neutropenie, v některých případech závažné. K poklesu obvykle dochází během několika hodin nebo dnů po podání IVIg a spontánně během 7 až 14 dní.

#### Akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí (TRALI)

U některých pacientů léčených IVIg byly hlášeny případy akutního nekardiogenního plicního edému (akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí [Transfusion Related Acute Lung Injury– TRALI]). TRALI se vyznačuje závažnou hypoxií, dyspnoí, tachypnoí, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během transfuze nebo do 6 hodin po jejím ukončení, často během 1 – 2 hodin. Proto musí být pacienti během infuze IVIg sledováni a v případě nežádoucích účinků postihující plíce musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav a vyžaduje okamžitou léčbu na jednotce intenzivní péče.

#### Interference se sérologickým testováním

Po podání imunoglobulinu může přechodný vzrůst různých pasivně přenesených protilátek vést k falešně pozitivním výsledkům sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytům, např. A, B, D, může ovlivnit některé sérologické vyšetření protilátek proti erytrocytům, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

#### Přenosná agens

Standardní opatření, která slouží k prevenci infekcí v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců krve, testování každého odběru i

směsného vzorku plazmy na přítomnost specifických markerů infekce a zařazení efektivních výrobních kroků, sloužící k inaktivaci/odstranění virů.

Navzdory těmto opatřením nelze při podání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve a plazmy zcela vyloučit možnost přenosu infekce. To se také týká neznámých nebo nově vznikajících virů a jiných typů infekcí.

Přijatá opatření jsou považována za efektivní u odhalování obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) a u neobalených virů, jako je virus hepatitidy A (HAV).

Přijatá opatření jsou omezeně účinná proti neobaleným virům jako parvovirus B19.

Klinická zkušenost potvrdila absenci přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 s imunoglobuliny a předpokládá se také, že obsah protilátek výrazně přispívá k protivirové ochraně.

Při každém podání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma se důrazně doporučuje zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby se zachovalo spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

#### Pediatrická populace

U dětí byly po podání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma hlášeny případy glykosurie. Tyto příhody byly obvykle mírné a přechodné bez klinických příznaků.

Přípravek Human normal immunoglobulin Pharma Plasma obsahuje 100 mg maltózy na 1 ml jako pomocnou látku. V tubulech ledvin je maltóza hydrolyzována na glukózu, která se vstřebává a obecně ji jen málo uniká do moči. Zpětné vstřebávání glukózy je závislé na věku. Přechodné zvýšení maltózy v plazmě může překročit kapacitu ledvin reabsorbovat cukry a výsledkem je pozitivní test na glukózu v moči.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Živé atenuované virové vakcíny

Po podání imunoglobulinu může být v období nejméně 6 týdnů až 3 měsíců snížena účinnost živých atenuovaných vakcín jako jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím. Po podání tohoto přípravku mají uplynout 3 měsíce před očkováním živou atenuovanou vakcínou. V případě spalniček může doba snížené účinnosti trvat až 1 rok. Proto si pacienti po očkování proti spalničkám mají nechat zkontrolovat stav protilátek.

#### Kličková diuretika

Vyvarujte se současného podání s kličkovými diuretiky.

#### Vyšetření hladiny glukózy v krvi

Některé typy vyšetření glukózy v krvi (např. založené na reakci s glukózou prostřednictvím glukózo-dehydrogenázy s pyrrolochinolinchinonovým koenzymem – GDH-PQQ, nebo glukózovou oxidoreduktázou) mohou chybně vyhodnotit maltózu (100 mg/ml) obsaženou v přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma jako glukózu. Výsledkem může být falešný nález zvýšené hladiny glukózy během infuze a přibližně 15 hodin po skončení infuze a nesprávné podání inzulínu, což může způsobit život ohrožující nebo dokonce smrtelnou hypoglykémii. Zároveň příčiny skutečné hypoglykémie mohou zůstat neléčené v případě, že hypoglykemický stav nebude možné rozeznat kvůli falešně pozitivnímu výsledku testu na glukózu. Proto je třeba při podání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma, nebo jiných parenterálních přípravků s obsahem maltózy vyšetření hladiny glukózy v krvi provádět jen metodami specifickými pro glukózu.

U všech parenterálně podávaných léčivých přípravků s obsahem maltózy je nutné pečlivě zkontrolovat příbalovou informaci, aby byla zvolena vhodná metoda vyšetření glukózy, včetně testovacích proužků. Při jakýchkoliv pochybnostech kontaktujte výrobce testů glukózy pro ověření, že je vhodný při používání parenterálních přípravků s obsahem maltózy.

### Pediatrická populace

Ačkoliv u dětí nebyly provedeny studie interakcí s dalšími léčivými přípravky, neočekávají se žádné rozdíly oproti dospělým pacientům.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost použití tohoto léčivého přípravku v těhotenství u lidí nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, a proto je třeba při použití těhotnými a kojícími ženami velká opatrnost. U přípravků ze skupiny IVIg byl potvrzen přestup placentou, ve zvýšené míře v průběhu třetího trimestru. Klinická zkušenost s imunoglobuliny nepředpokládá škodlivý vliv na těhotenství, plod ani novorozence.

### Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka. Neočekávají se žádné nepříznivé účinky na kojené novorozence/děti.

### Fertilita

Na základě klinické zkušenosti s imunoglobuliny se neočekávají žádné škodlivé účinky na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena některými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Human normal immunoglobulin Pharma Plasma. Pacienti, u kterých se během léčby objeví nežádoucí účinky, by měli s řízením a obsluhou strojů počkat do doby, kdy nežádoucí účinky odezní.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky způsobené normálními lidskými imunoglobuliny (sestupně dle frekvence výskytu) zahrnují (viz též bod 4.4):

- zimnici, bolest hlavy, závrať, horečku, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně těžkou bolest dolní části zad
- reverzibilní hemolytické reakce; zejména u pacientů s krevní skupinou A, B a AB a (vzácně) hemolytická anémie vyžadující transfuzi
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, u kterých se při předchozím podání hypersenzitivita neprojevila
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožního lupus erythematoses – frekvence není známa)
- (velmi vzácně) tromboembolické příhody jako infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie, hluboká žilní trombóza
- případy reverzibilní aseptické meningitidy
- případy zvýšení hladiny kreatininu v krvi a/nebo akutní renální selhání
- případy akutního poškození plic způsobené transfuzí (TRALI)

Bezpečnost přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma byla hodnocena ve čtyřech klinických studiích, ve kterých bylo podáno celkem 1 189 infuzí. Do studie CIDP bylo zařazeno 24 pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatií (CIDP), kterým bylo podáno celkem 840 přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma. Ve studii PID bylo zařazeno 16 pacientů s primární imunodeficiencí (PID), kterým bylo podáno celkem 145 infuzí. Do studie ITP bylo zařazeno 15 subjektů hodnocení s imunitní trombocytopenií (ITP) s celkem 80 podanými infuzemi. Ve studii ID/ITP bylo zařazeno 43 pacientů buď s imunodeficiencí (ID), nebo ITP, kterým bylo podáno celkem 124 infuzí.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulky odpovídají MedDRA klasifikaci orgánových systémů (SOC a úrovni preferovaných termínů).

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

Frekvence výskytu byly vyhodnoceny za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků z klinických studií odpovídají procentům z počtu infuzí (celkový počet infuzí: 1189).

Nežádoucí účinky po uvedení na trh jsou uvedeny s neznámou frekvencí, protože hlášení nežádoucích účinků v rámci post-marketingového sledování je dobrovolné a z populace o nejisté velikosti a není možné spolehlivě určit frekvenci těchto nežádoucích účinků.

### **Zdroj databáze dat o bezpečnosti (např. z klinických studií, po uvedení na trh a/nebo spontánní hlášení)**

<b>Tabulka 1</b>			
<b>Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích</b>			
<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC)</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence na pacienta</b>	<b>Frekvence na infuze</b>
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, somnolence	časté	vzácné
Gastrointestinální poruchy	nauzea	časté	vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest zad	časté	méně časté
	myalgie	časté	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě vpichu	astenie, únava, pyrexie	časté	vzácné

<b>Tabulka 2</b>			
<b>Nežádoucí účinky po uvedení na trh</b>			
<b>MedDRA SOC</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence na pacienta</b>	<b>Frekvence na infuze</b>
Infekce a infestace	aseptická meningitida	není známo	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolýza, hemolytická anemie	není známo	není známo
Poruchy imunitního systému	anafylaktický šok, hypersenzitivita	není známo	není známo
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti	není známo	není známo
Poruchy nervového systému	cévní mozková příhoda, bolest hlavy, závrať, tremor, parestezie	není známo	není známo
Srdeční poruchy	infarkt myokardu, cyanóza, tachykardie, bradykardie, palpitace	není známo	není známo

<b>Tabulka 2</b>			
<b>Nežádoucí účinky po uvedení na trh</b>			
<b>MedDRA SOC</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence na pacienta</b>	<b>Frekvence na infuze</b>
Cévní poruchy	hluboká žilní trombóza, embolie, hypotenze, hypertenze, bledost	není známo	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	plicní embolie, plicní edém, bronchospasmus, dyspnoe, kašel	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy	zvracení, průjem, nauzea, bolest břicha	není známo	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	angioedém, kopřivka, erytém, dermatitida, vyrážka, pruritus, ekzém, hyperhidróza	není známo	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	artralgie, bolest zad, myalgie, bolest krku, muskuloskeletální ztuhlost	není známo	není známo
Poruchy ledvin a močových cest	akutní selhání ledvin	není známo	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě vpichu	flebitida v místě vpichu, pyrexie, zimnice, bolest na hrudi, edém obličeje, malátnost	není známo	není známo
Vyšetření	snížený krevní tlak, zvýšená hladina kreatininu v krvi	není známo	není známo

Údaje o bezpečnosti s ohledem na přenosné látky, viz bod 4.4.

#### Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků se u dětí očekávají stejné jako u dospělých. U dětí byla pozorována po podání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma přechodná glykosurie, která může být způsobena maltózou obsaženou v přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma a odlišné kapacitě renálních tubulů reabsorbovat glukózu, protože jde o věkem podmíněný mechanismus.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Předávkování může vést k nadměrnému zavodnění a zvýšené viskozitě krve, zejména u rizikových pacientů včetně starších pacientů a pacientů s narušenou funkcí srdce nebo ledvin (viz bod 4.4).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární aplikaci, ATC kód: J06BA02

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje především IgG protilátky vyskytující se u běžné populace. Zpravidla se připravuje ze směsi lidské plazmy od minimálně 1000 dárců. Zastoupení jednotlivých IgG podtříd je velmi podobné jako v nativní lidské plazmě. Přiměřenými dávkami tohoto léčivého přípravku lze normalizovat abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G v séru. Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba, není zcela objasněn.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

S přípravkem Human normal immunoglobulin Pharma Plasma byly provedeny 4 klinické studie: tři studie účinnosti a bezpečnosti u pacientů s primární imunodeficiencí (PID), imunitní trombocytopenií (ITP) a chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatií (CIDP); a jedna studie bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma při zvýšené rychlosti infuze u pacientů s imunodeficiencí (ID) nebo ITP.

Hlavním cílem prospektivní, otevřené klinické studie fáze III u pacientů se syndromy primární imunodeficiency (KB028) bylo vyhodnotit farmakokinetický profil přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma. Vedlejšími cíli bylo vyhodnotit terapeutickou účinnost vztaženou na profylaxi epizod infekce a bezpečnost podle krátkodobé snášenlivosti. Účinnost byla hodnocena u 15 z 16 zařazených pacientů ve věku 28 - 60 let, kterým byl přípravek Human normal immunoglobulin Pharma Plasma podáván 24 týdnů (celkem 140 infuzí).

Podle farmakokinetického profilu byl terminální poločas přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma 26,4 dní konzistentní s údaji z publikací. U jednoho pacienta se po 18 týdnech terapie s přípravkem Human normal immunoglobulin Pharma Plasma rozvinula pneumonie, nicméně tento pacient prodělal závažné plicní infekce i během posledních 10 let. Žádné závažné infekce nebyly u ostatních zařazených pacientů hlášeny.

Podle dat získaných ve studii KB028 je přípravek Human normal immunoglobulin Pharma Plasma bezpečnou a účinnou léčbou syndromů primární imunodeficiency.

Otevřená prospektivní studie fáze III ITP (KB027) hodnotila účinnost a snášenlivost přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma u dospělých pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií (ITP). Hlavním cílem bylo vyhodnotit zvýšení počtu trombocytů. Mezi vedlejší cíle patřilo: snížení počtu hemoragických příhod, trvání odpovědi trombocytů a frekvenci nežádoucích příhod (AE). Patnácti pacientům byla vždy podávána celková dávka 2 g/kg rozdělená do 5 infuzí jednou denně se 400 mg/kg během 5 po sobě jdoucích dní. Jednomu pacientovi byl během prvních 14 dní podán druhý cyklus s 2 g/kg tělesné hmotnosti. Celkem bylo podáno 80 infuzí.

U všech zařazených pacientů byl dosažen počet trombocytů  $\geq 50 \times 10^9/l$  vyjma jednoho pacienta, kterému byl podán druhý cyklus léčby, ale cílové hladiny počtu trombocytů nedosáhl (frekvence odpovědi 93,3 %, 90 % CI od 68,1 do 99,8). Žádná nežádoucí příhoda nebyla hlášena.

Výsledky studie KB027 umožnily získat důkaz o snášenlivosti a terapeutické účinnosti přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma u pacientů s ITP.

Do studie KB057 fáze III ke stanovení snášenlivosti a bezpečnosti přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma při zvýšené rychlosti podání infuze bylo zařazeno 43 dospělých pacientů: 38 pacientů s ID a 5 pacientů s ITP, kterým byla podávána dávka přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma schválená pro obě indikace.

Třicet sedm pacientů s ID bylo sledováno během 3 infuzí a 1 pacient s ID během 2 infuzí. Čtyři pacienti s ITP obdrželi dávku podle plánu v infuzích během 2 dní a 1 pacient během 3 dní (celkem 124 infuzí).

Druhá infuze byla u 28 pacientů ze 43 zařazených podávána maximální rychlostí 8 ml/kg/hod; 13 pacientů ze 43 dosáhlo maximální rychlosti podání infuze pouze 6 ml/kg/hod, protože podávání infuze bylo ukončeno dříve, než mohla být rychlost zvýšena o další úroveň. Během klinické studie 2 pacienti nedosáhli rychlosti 8 ml/kg/hod, protože u nich došlo ke 3 nežádoucím příhodám během podání infuze při nižší rychlosti.

Podle výsledků studie je přípravek Human normal immunoglobulin Pharma Plasma podávaný se zvyšující se rychlostí infuze byl dobře snášen u pacientů s ID i ITP, a rychlost podávání infuze mohla být zvýšena na 6 ml/kg/hod a u omezeného počtu pacientů až na 8 ml/kg/hod.

Nežádoucí účinky léčby byly hlášeny u méně než 10 % pacientů s ID a obecně šlo o reakce související s podáním IVIg (např. pyrexie, bolest zad, myalgie, astenie, somnolence a únava).

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky ani lokální reakce v místě podání infuze.

#### Klinická studie přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma u pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatií (CIDP):

Dvojitě zaslepená kontrolovaná klinická studie fáze III snášenlivosti a účinnosti dlouhodobé léčby vysokými dávkami intravenózních imunoglobulinů versus vysokými dávkami intravenózního methylprednisolonu (IVMP) u CIDP (KB034) byla provedena s celkem 46 dospělými pacienty s CIDP randomizovanými buď k podávání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma (dávka: 2g/kg/měsíc během 4 po sobě jdoucích dní během 6 měsíců), nebo IVMP (dávka: 2g/měsíc během 4 po sobě jdoucích dní během 6 měsíců).

Deset z 21 pacientů ve skupině s IVMP (47,6 %) dokončilo období 6 měsíců sledování ve studii v porovnání s 21/24 ve skupině s Human normal immunoglobulin Pharma Plasma (87,5 %) ( $p = 0,0085$ ). Kumulativní pravděpodobnost ukončení léčby byla významně vyšší ve skupině s IVMP než s Human normal immunoglobulin Pharma Plasma po 15 dnech, 2 měsících a 6 měsících. Z 11 pacientů, kteří ukončili IVMP, bylo u 8 z nich důvodem progresivní zhoršení po zahájení léčby (5 pacientů) nebo nenastalo zlepšení po dvou cyklech léčby (3 pacienti), zatímco u jednoho se objevily nežádoucí příhody (gastritida) (9,1 %) a dva ukončili léčbu dobrovolně (18,2 %). Tři pacienti ukončili podávání přípravku Human normal immunoglobulin Pharma Plasma pro progresivní zhoršení po zahájení léčby (dva pacienti), nebo nedošlo k žádnému zlepšení po dvou cyklech léčby (jeden pacient). Všichni pacienti, u kterých došlo ke zhoršení, nebo se nezlepšili po IVMP, nebo IVIg byli převedeni na jinou léčbu, zatímco tři pacienti po ukončení IVMP z důvodu nežádoucích reakcí nebo po dobrovolném ukončení další léčbu odmítli.

Výsledky podle vedlejších sledovaných parametrů shrnuje tabulka níže (statisticky významné rozdíly jsou tučně):

	<i>ITT populace (Intention To Treat)</i>			<i>Populace podle protokolu (PP)</i>		
<b>Vedlejší parametry</b>	<b>Human normal immunoglobulin Pharma Plasma 10 g/200 ml</b>	<b>MPIV</b>	<b>p-hodnota</b>	<b>Human normal immunoglobulin Pharma Plasma 10 g/200 ml</b>	<b>MPIV</b>	<b>p-hodnota</b>
Frekvence relapsů*	45,8 % (n 11/24)	52,4 % (n 11/21)	0,7683	38,1 % (n 8/21)	0 % (n 0/10)	<b>0,0317</b>
MRC sum score [delta (p-hodnota)]	+4,7 ( <b>0,0078</b> )	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 ( <b>0,0469</b> )	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (p-hodnota)	<b>0,0004</b>	0,1877	0,3444	<b>0,0057</b>	0,2622	0,9065
Skóre vibračního čítí - pravý malleolus medialis (p-hodnota)	<0,0001	0,6515	<b>0,0380</b>	<b>0,0009</b>	0,2160	0,4051
Síla stisku pravé ruky [delta (p-hodnota)]	+19,4 ( <b>0,0005</b> )	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 ( <b>0,0044</b> )	+14,7 ( <b>0,0156</b> )	0,5012
Síla stisku levé ruky [delta (p-hodnota)]	+16,9 ( <b>0,0011</b> )	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 ( <b>0,0014</b> )	+10,5 ( <b>0,0156</b> )	0,3330
Čas v 10 metrech [delta (p-hodnota)]	-3,2 ( <b>0,0025</b> )	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 ( <b>0,0043</b> )	-2,0 (0,4453)	0,2899
ONLS škála (p-hodnota)	<b>0,0006</b>	0,0876	0,4030	<b>0,0033</b>	0,0661	0,8884
Rankinova škála (p-hodnota)	<b>0,0006</b>	0,0220	0,3542	<b>0,0132</b>	0,2543	0,8360
Rotterdamská škála [delta (p-hodnota)]	+1,4 ( <b>0,0071</b> )	+1,3 ( <b>0,0342</b> )	0,6465	+1,1 ( <b>0,0342</b> )	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 ( <b>0,0011</b> )	+16,7 ( <b>0,0008</b> )	0,3634	+11,1 ( <b>0,0091</b> )	+16,0 (0,1094)	0,6518

\*ITT: během studie (12 měsíců); PP: fáze následného sledování (6 měsíců)

#### Pediatrická populace

Publikovaná data ze studií účinnosti a bezpečnosti neodhalila žádné velké rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dospělými a dětmi se stejným onemocněním.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Normální lidský imunoglobulin je v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání okamžitě a plně biologicky dostupný. Je relativně rychle distribuován mezi plazmu a extravaskulární tekutinu; přibližně po 3 – 5 dnech je dosažena rovnováha mezi intravaskulárním a extravaskulárním kompartmentem.

Biologický poločas normálního lidského imunoglobulinu je přibližně 26 dnů. Tento poločas může kolísat u jednotlivých pacientů, obzvláště u pacientů s primární imunodeficiencí.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

### Pediatrická populace

Publikovaná data ze studií farmakokinetiky neodhalila žádné velké rozdíly mezi dospělými a dětmi se stejným onemocněním.

K dispozici nejsou žádná data o farmakokinetice u pediatrických pacientů s CIPD.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidského těla. Protože podávání imunoglobulinů zvířatům v rámci studií může vést k tvorbě protilátek, jsou preklinické údaje o bezpečnosti omezené. Nicméně tato omezená data z testů na zvířatech neukázala žádné specifické riziko pro lidi podle studií akutní a subakutní toxicity.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Maltóza.

Voda pro injekci.

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Jakmile je obal infuze otevřen, musí se obsah použít ihned.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici.

Před použitím a během doby použitelnosti je možné injekční lahvičky s 50, 100 a 200 ml uchovávat při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C, nejvýše 6 po sobě jdoucích měsíců.

Po tomto období musí být přípravek zlikvidován. Jestliže byl přípravek uchováván při pokojové teplotě, nelze jej v žádném případě vrátit do chladničky.

Datum zahájení uchovávání při pokojové teplotě je třeba zaznamenat na krabičku.  
Chraňte před mrazem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml roztoku v jednotlivé injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutylová pryž).  
50 ml, 100 ml a 200 ml roztoku v jednotlivé injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutylová pryž), štítek s integrovaným držákem (injekční lahvička + držák).

### Velikosti balení

#### Jednotlivá balení:

1 injekční lahvička obsahující 1 g/20 ml.  
1 injekční lahvička obsahující 2,5 g/50 ml.  
1 injekční lahvička obsahující 5 g/100 ml.  
1 injekční lahvička obsahující 10 g/200 ml.

#### Vícečetná balení:

Vícečetné balení složené ze 2 jednotlivých balení s 1 injekční lahvičkou obsahující 10 g/200 ml.  
Vícečetné balení složené ze 3 jednotlivých balení s 1 injekční lahvičkou obsahující 10 g/200 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

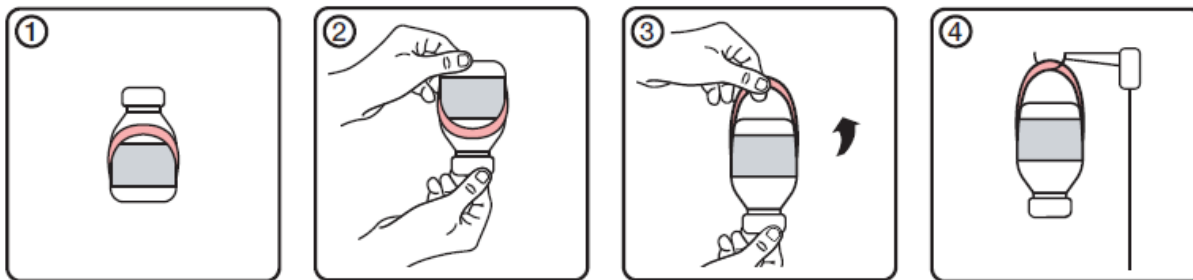
Přípravek musí být před podáním zahřán na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Roztok je čirý nebo lehce opalizující, bezbarvý nebo světle žlutý.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice, nesmí být použity.

Roztok se před podáním musí vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo nedošlo ke změně barvy.

### **Pokyny pro použití držáku**



1. Počáteční stav injekční lahvičky s držákem
2. Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru
3. Aktivujte držák odklopením od štítku
4. Pověste injekční lahvičku na infuzní stojan

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharma Plasma s.r.o.  
Dělnická 213/12  
170 00 Praha 7 Holešovice  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/480/22-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 2. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

**9. 2. 2023**