

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 200 mg

(čistota: minimálně 98 % je imunoglobulin typu G (IgG))

Injekční lahvičky

Jedna 5ml injekční lahvička s roztokem obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1 g

Jedna 10ml injekční lahvička s roztokem obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2 g

Jedna 20ml injekční lahvička s roztokem obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 4 g

Jedna 50ml injekční lahvička s roztokem obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 10 g

Předplněné injekční stříkačky

Jedna předplněná injekční stříkačka s 5 ml roztoku obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1 g

Jedna předplněná injekční stříkačka s 10 ml roztoku obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2 g

Jedna předplněná injekční stříkačka s 20 ml roztoku obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 4 g

Jedna předplněná injekční stříkačka s 50 ml roztoku obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 10 g

Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG1.....69 %

IgG2.....26 %

IgG3.....3 %

IgG4.....2 %

Maximální obsah IgA je 50 mikrogramů/ml.

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Hizentra obsahuje přibližně 250 mmol/l (rozmezí: 210 až 290) prolinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok pro subkutánní podání.

Roztok je čirý a světle žlutý nebo světle hnědý.

Přípravek Hizentra má přibližnou osmolalitu 380 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Syndromů primární imunodeficiency s poruchou tvorby protilátek (viz bod 4.4).
- Sekundární imunodeficiency (SID) u pacientů se závažnými nebo opakujícími se infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buď prokázaným selháním specifických protilátek (PSAF)* nebo sérovou hladinou IgG < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG po pneumokokové polysacharidové a polypeptidové antigenní vakcíně.

Imunomodulační terapie u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let):

- přípravek Hizentra je indikován k léčbě pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci pomocí intravenózního imunoglobulinu (IVIg).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a režim dávkování závisí na indikaci.

Léčba musí být zahájena a monitorována pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušeností s léčbou imunodeficiency/CIDP s SCIG.

Dávkování

Dospělí a děti (0-18 let)

Substituční léčba

Léčivý přípravek musí být podáván subkutánně.

U substituční léčby je nutné dávku stanovit individuálně pro každého pacienta v závislosti na klinické odpovědi a minimálních sérových hladinách IgG. Jako vodítko mohou posloužit níže uvedené režimy dávkování.

Dávkovací režim by měl zajistit hladinu IgG (měřeno před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo v pásmu normálního referenčního rozmezí pro daný věk. Může být nutné podání počáteční dávky minimálně 0,2 až 0,5 g/kg (1,0 až 2,5 ml/kg) tělesné hmotnosti. Tu je případně nutné rozdělit na několik dnů. Po dosažení rovnovážného stavu hladin IgG jsou udržovací dávky podávány v opakovaných intervalech k dosažení kumulativní měsíční dávky řádově 0,4 až 0,8 g/kg (2,0 až 4,0 ml/kg) tělesné hmotnosti. Každá jednotlivá dávka může být injikována do různých anatomických míst.

Minimální hladiny by se měly měřit a hodnotit spolu s klinickou odpovědí pacienta. V závislosti na klinické odpovědi (např. výskyt infekcí) je možné zvážit úpravu dávky anebo intervalu mezi dávkami za účelem dosažení vyšších minimálních hladin.

Imunomodulační terapie u CIDP

Léčba přípravkem Hizentra se zahajuje 1 týden po poslední infuzi IVIg. Doporučená subkutánní dávka je 0,2 až 0,4 g/kg tělesné hmotnosti za týden podávaná během 1 nebo 2 návštěv během 1 nebo 2 po sobě následujících dnů. Počáteční subkutánní dávka může být konverzí 1:1 z předchozí dávky IVIG (počítáno jako týdenní dávka).

Například dávka IVIG 1 g/kg podávaná každý 3. týden by se změnila na týdenní dávku přípravku Hizentra 0,33 g/kg.

Týdenní dávka může být rozdělena na menší dávky a podávána podle požadovaného počtu dávek na týden.

Pro dávkování každý 2. týden se použije dvojnásobek týdenní dávky přípravku Hizentra.

Může být zapotřebí přizpůsobení dávky k dosažení požadované klinické odpovědi. Individuální klinická odpověď pacienta má být primárním hlediskem na úpravu dávky. V případě klinického zhoršení může být dávka zvýšena na doporučenou maximální dávku 0,4 g/kg týdně. Udržovací léčba přípravkem Hizentra u CIDP nebyla ve studiích hodnocena po dobu delší než 18 měsíců. Individualizujte trvání léčby po 18 měsících na základě odpovědi pacienta a prokázání potřeby pokračování léčby.

Účinnost přípravku Hizentra byla prokázána ve srovnání s placebem po přechodu z intravenózních imunoglobulinů (IVIG). Přímé srovnávací údaje pro přípravek Hizentra versus IVIG nejsou dostupné. Viz také bod 5.1.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let) není odlišná od dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno podle tělesné hmotnosti a přizpůsobeno klinickému výsledku v substituční léčbě indikací.

Přípravek Hizentra byl hodnocen u 68 pediatrických pacientů s PID ve věku od 2 do <12 let a u 57 dospívajících ve věku od 12 do <18 let. U dětí nebyly potřebné žádné specifické úpravy dávky pro dosažení požadovaných sérových hladin IgG. Přípravek Hizentra nebyl v klinických studiích hodnocen u pediatrických pacientů s CIDP, kteří jsou mladší 18 let.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je dávkování dáno tělesnou hmotností a je přizpůsobeno klinickému výsledku výše uvedených stavů, nepovažuje se dávkování u starších pacientů za odlišné od subjektů ve věku 18 až 65 let.

V klinických studiích byl přípravek Hizentra hodnocen u 13 pacientů s PID ve věku >65 let a nebyla nutná žádná specifická úprava dávky pro dosažení požadovaných hladin IgG v séru.

V klinických studiích byl přípravek Hizentra hodnocen u 61 pacientů s CIDP ve věku >65 let a pro dosažení požadovaného klinického výsledku nebyla nutná žádná specifická úprava dávkování.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Domácí léčba

Subkutánní infuze pro domácí léčbu musí být zahájena a monitorována zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s vedením pacientů v domácí léčbě. Zdravotnický pracovník musí zvolit vhodný způsob infuze (infuze za pomoci infuzního zařízení nebo manuální podání infuze), na základě individuální zdravotní situace a preferencí pacienta. Může být použito infuzní zařízení vhodné pro subkutánní podání imunoglobulinů. Pacient nebo ošetřovatel musí být seznámen s použitím infuzních zařízení, vedení deníku léčby a seznámen s opatřeními, která mají být přijata v případě závažných nežádoucích účinků.

Přípravek Hizentra je možné podávat jako infuzi do míst jako je břicho, stehna, paže a/nebo laterální část kyčle.

Současně lze použít více než jedno infuzní zařízení. Množství přípravku podaného do konkrétního místa se může lišit. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po podání každých 5-15 ml.

U dospělých mohou být dávky podávány až do 50 ml/místo. Počet míst pro podání infuze není omezen. Vzdálenost mezi místy podání infuze má být nejméně 5 cm.

Rychlost infuze

Hizentra může být podána pomocí:

- infuzního zařízení nebo
- injekční stříkačky.

Doporučená úvodní rychlost infuze závisí na individuálních potřebách pacienta.

Podání infuze pomocí infuzního zařízení

Počáteční rychlost infuze nemá přesáhnout 20 ml/hod/místo.

Pokud je dobře tolerována (viz také bod 4.4), může být pak rychlost infuze postupně zvýšená na 35 ml/hod/místo pro následující dvě infuze.

Poté, pokud pacient toleruje počáteční infuze při plné dávce na jedno místo a při maximální rychlosti, lze na základě uvážení pacienta a rozhodnutí zdravotnických pracovníků zvážit zvýšení rychlosti po sobě jdoucích infuzích.

Manuální podání infuze

Doporučená počáteční rychlost infuze nemá přesáhnout 0,5 ml/min/místo (30 ml/hod/místo).

Pokud je dobře tolerována (viz také bod 4.4), může být rychlost infuze zvýšena až na 2,0 ml/min/místo (120 ml/hod/místo). Poté, pokud pacient toleruje počáteční infuzi při plné dávce na jedno místo a při maximální rychlosti, lze na základě uvážení pacienta a rozhodnutí zdravotnických pracovníků zvážit zvýšení rychlosti po sobě jdoucích infuzích.

Pro umožnění infuze s vyšším průtokem pacientům může být vyžadována velikost jehly 24 nebo větší průměr jehly (tj. nižší číslo velikosti jehly). Použití menších jehel (tj. vyšší číslo velikosti jehly) může ztížit manuální podání přípravku Hizentra. Jednu injekční stříkačku lze použít pouze na jedno místo podání infuze. Je-li vyžadováno podání další injekční stříkačky s přípravkem Hizentra, má být použita nová sterilní injekční jehla a místo infuze má být změněno.

Pokud se přípravek Hizentra podá manuálně použitím předplněné injekční stříkačky, doporučuje se použít 5ml, 10ml nebo 20ml předplněná injekční stříkačka.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti s hyperprolinémií typu I nebo II.

Hizentra se nesmí podávat intravaskulárně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Přípravek Hizentra je určen pouze pro subkutánní podání. Pokud je přípravek Hizentra náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok.

Je třeba dodržovat rychlost infuze uvedenou v bodě 4.2. Po dobu podávání infuze je třeba pacienty pečlivě sledovat a věnovat pozornost případnému výskytu jakýchkoliv nežádoucích účinků.

Určité nežádoucí účinky se mohou objevit častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, nebo vzácně, když je přípravek s normálním lidským imunoglobulinem změněn nebo pokud byla léčba přerušena na více než osm týdnů.

Často je možné se vyhnout potenciálním komplikacím ujištěním se, že pacienti:

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin tak, že nejprve aplikujeme přípravek pomalu injekcí (viz bod 4.2);
- jsou během období infuze pozorně monitorováni s ohledem na jakékoliv příznaky. Zejména pacienti, kteří nebyli dříve léčeni normálním lidským imunoglobulinem, pacienti převedení z alternativního přípravku, anebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze, by měli být během první infuze a po dobu první hodiny po první infuzi monitorováni, aby se zjistily potenciální nežádoucí reakce.

Všichni ostatní pacienti by měli být pozorováni po dobu nejméně 20 minut po podání.

Podezření na alergické nebo anafylaktické reakce vyžaduje okamžité přerušování podání injekce.

V případě šoku je třeba poskytnout standardní protišokovou léčbu.

Hypersenzitivita

Pravé alergické reakce jsou vzácné. Mohou se objevit zejména u pacientů s protilátkami anti-IgA, kteří by měli být léčeni zvlášť opatrně. Pacienti s anti-IgA protilátkami, u nichž zůstane léčba subkutánními IgG přípravky jedinou možností, mají být léčeni přípravkem Hizentra pouze pod důkladným lékařským dohledem.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, dokonce i u pacientů, kteří snášeli předcházející léčbu normálním lidským imunoglobulinem.

Tromboembolie

Arteriální a venózní tromboembolické příhody zahrnovaly infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, hlubokou žilní trombózu a plicní embolizaci související s použitím imunoglobulinů.

Opatrnost je nutná u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory pro trombotické příhody (jako je pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza cévních onemocnění nebo trombotických epizod, pacienti se získanými nebo vrozenými trombofilními poruchami, dlouhodobě imobilizovaní pacienti, pacienti se závažnou hypovolemií, pacienti s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve).

Pacienti by měli být informováni o prvních příznacích tromboembolických příhod, mezi které patří dušnost, bolest a otok končetiny, ložiskové neurologické deficity a bolest na hrudníku a mělo by jim být doporučeno, aby při výskytu těchto příznaků ihned kontaktovali svého lékaře. Před podáním imunoglobulinů by pacienti měli být dostatečně hydratováni.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

AMS byl hlášen v souvislosti s použitím IVIg nebo SCIG. Syndrom zpravidla začíná do několika hodin až 2 dní po léčbě imunoglobulinem. AMS je charakterizován následujícími známkami a příznaky: závažné bolesti hlavy, ztuhlá šíje, ospalost, horečka, světloplachost, nevolnost a zvracení. Pacienti se známkami a příznaky AMS by měli být důkladně neurologicky vyšetřeni, včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby byly vyloučeny jiné příčiny meningitidy. Přerušení léčby imunoglobulinem může do několika dní vést k remisi AMS bez následků.

Informace o bezpečnosti s ohledem na přenosné patogeny

Standardní opatření k prevenci infekcí při používání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých odebraných vzorků a poolů plazmy s ohledem na přítomnost specifických ukazatelů infekce a použití účinných výrobních procesů k inaktivaci nebo odstranění virů. Vzhledem k tomu není možné zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens, pokud je léčivý přípravek vyroben z lidské krve nebo plazmy. Toto také platí u dosud neznámých nebo nově vznikajících virů a u jiných patogenů.

Použitá opatření jsou považována za účinná pro obalené viry, jako je HIV, HBV a HCV, a pro neobalené viry HAV a parvovirus B19.

Existují však uspokojivé klinické zkušenosti, že virus hepatitidy A nebo parvovirus B19 se s imunoglobuliny nepřenáší a současně se předpokládá, že obsah protilátek představuje důležitý příspěvek k virové bezpečnosti.

Interference se sérologickým vyšetřením

Po infuzi imunoglobulinu může přechodný vzestup různých pasivně přenosných protilátek v krvi pacienta způsobit falešně pozitivní výsledky sérologických testů.

Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytů, například A, B, D, může narušovat některé sérologické testy na vyšetření alo-protilátek červených krvinek (např. Coombsův test).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce/stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

Stejná varování a bezpečnostní opatření se vztahují na pediatrickou populaci.

Starší pacienti

Stejná varování a bezpečnostní opatření se vztahují na starší pacienty.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Oslabené živé virové vakcíny

Podání imunoglobulinu může po dobu 6 týdnů až 3 měsíců snížit účinnost oslabených živých virových vakcín, jako např. vakcin proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a vakcinací oslabenou živou virovou vakcínou má uplynout interval 3 měsíců. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto by měli být pacienti očkovaní proti spalničkám vyšetřeni na protilátky.

Pediatrická populace

Ke stejným interakcím může docházet u pediatrické populace.

Starší pacienti

Ke stejným interakcím může docházet u starších pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje z prospektivních klinických studií o použití normálního lidského imunoglobulinu u těhotných žen jsou omezené. Proto by se měl přípravek Hizentra podávat těhotným ženám jen se zvýšenou opatrností. Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění průběhu těhotenství nebo ovlivnění plodu a novorozence. Pokračující léčba těhotných žen zajišťuje pasivní imunitu pro novorozence.

Kojení

Údaje z prospektivních klinických studií o použití normálního lidského imunoglobulinu u kojících žen jsou omezené. Proto by měl být přípravek Hizentra podáván kojícím matkám pouze s opatrností. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny však naznačují, že nelze očekávat žádné škodlivé vlivy na novorozence. Imunoglobuliny jsou vylučovány do mateřského mléka a mohou přispívat k přenosu ochranných protilátek na novorozence.

Fertilita

Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Hizentra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závrť (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, by měli počkat, před jízdou nebo obsluhou strojů do vymizení těchto účinků.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Občas se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třes, bolesti hlavy, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně silné bolesti dolní části zad.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin způsobovat náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to dokonce i v tom případě, že pacient nemá v anamnéze známou přecitlivělost na předchozí podání.

Lokální reakce v místě infuze: otok, bolestivost, zarudnutí, zatvrdnutí tkáně, místní proteplení, svědění, modřiny a vyrážka.

Informace o bezpečnosti s ohledem na přenosné patogeny viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (NÚ) u přípravku Hizentra byly zaznamenány v 7 klinických studiích fáze III u pacientů s primárním imunodeficitem (n = 231), ve 2 klinických studiích fáze IV u pacientů s PID (n = 74), v 1 klinické studii fáze III (n = 115) a v 1 rozšířené klinické studii (n = 82) u pacientů s CIDP (celkem n = 502 pacientů; 26 646 infuzí). NÚ hlášené v těchto klinických studiích jsou shrnuty a kategorizovány dle třídy orgánových systémů databáze MedDRA (SOC a preferované termíny úrovně) a frekvence uvedené níže.

Frekvence na jednoho pacienta nebo na jednu infuzi byla hodnocena za použití následujících kritérií: 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 ($< 1/10000$). U spontánních postmarketingových NÚ je frekvence hlášení zařazena jako neznámá.

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků (NÚ) spojená s přípravkem Hizentra získaná z klinických studií a po uvedení přípravku na trh, míra četnosti hlášení na jednoho pacienta nebo na jednu infuzi

Třída orgánových systémů (SOC) dle MedDRA	NÚ (preferovaný termín dle MedDRA, PT)	Kategorie frekvence NÚ na jednoho pacienta	Kategorie frekvence NÚ na jednu infuzi
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté	Vzácné
	Anafylaktické reakce	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Méně časté
	Závrať, migréna	Časté	Vzácné
	Třes (včetně psychomotorické hyperaktivity)	Méně časté	Vzácné
	Aseptická meningitida	Méně časté	Velmi vzácné
	Pocit pálení	Není známo	Není známo
Srdeční poruchy	Tachykardie	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté	Vzácné
	Začervenání	Méně časté	Vzácné
	Embolické a trombotické příhody	Není známo	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha	Časté	Méně časté
	Nauzea, zvracení	Časté	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté	Méně časté
	Pruritus, kopřivka	Časté	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů a kostí, artralgie	Časté	Méně časté
	Svalové spasmy, svalová slabost	Méně časté	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě podání infuze	Velmi časté	Velmi časté
	Únava (včetně malátnosti), pyrexie	Časté	Méně časté
	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, bolest	Časté	Vzácné
	Zimnice (včetně hypotermie)	Méně časté	Vzácné
	Vřed na místě infuze	Není známo	Není známo
Vyšetření	Zvýšení kreatininu v krvi	Méně časté	Vzácné

Pediatrická populace

Klinické studie s přípravkem Hizentra ukázaly podobný celkový bezpečnostní profil u pediatrických a dospělých pacientů s PID.

Přípravek Hizentra nebyl hodnocen v klinických studiích u pediatrických pacientů s CIDP, kteří byli mladší 18 let.

Starší pacienti

Stejně nežádoucí účinky se mohou vyskytovat u starších pacientů. Informace dostupné z klinických studií neukázaly žádný rozdíl v bezpečnostním profilu pacientů ve věku ≥ 65 let než u mladších pacientů.

Postmarketingové zkušenosti s přípravkem Hizentra u pacientů ≥ 65 let ukazují celkově podobný bezpečnostní profil v této věkové skupině, jako u mladších pacientů.

Podrobnosti o rizikových faktorech a doporučení ohledně sledování viz bod 4.4.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Důsledky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v normální populaci. Obvykle se připravuje z plazmatických poolů nejméně od 1 000 dárců. Má distribuci podtříd imunoglobulinu G proporčně blízkou distribuci v přirozené lidské plazmě. Podáváním odpovídajících dávek tohoto léčivého přípravku lze normalizovat abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G.

Mechanismus účinku

Při imunodeficitu mohou adekvátní dávky přípravku Hizentra obnovit abnormálně nízké hladiny protilátek imunoglobulinu G do normálního rozmezí, a tak pomáhat proti infekcím.

Mechanismus účinku u jiných indikací než substituční terapie není zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

PID

V evropské pivotní prospektivní otevřené jednoramenné a multicentrické studii bylo přípravkem Hizentra léčeno celkem 51 subjektů se syndromem primární imunodeficiency ve věku mezi 3 a 60 lety po dobu maximálně 41 týdnů. Průměrná dávka podaná každý týden byla 0,12 g/kg tělesné hmotnosti (t.hm.). Během léčebného období tím byly dosaženy minimální hladiny IgG s průměrnými koncentracemi 7,99 – 8,25 g/l. Subjekty obdržely celkem 1831 infuzí přípravku Hizentra týdně.

V americké prospektivní otevřené jednoramenné a multicentrické studii bylo přípravkem Hizentra léčeno celkem 49 subjektů se syndromem primární imunodeficiency ve věku mezi 5 a 72 lety po dobu maximálně 15 měsíců. Průměrná dávka podaná každý týden byla 0,23 g/kg t.hm. Během léčebného období tím byly dosaženy setrvalé minimální hladiny IgG s průměrnými koncentracemi 12,53 g/l. Subjekty obdržely celkem 2264 infuzí přípravku Hizentra týdně.

V průběhu období účinnosti nebyly u subjektů, které dostávaly přípravek Hizentra v klinických studiích, hlášeny žádné závažné bakteriální infekce.

Pro posouzení bezpečnosti a snášenlivosti vyšších rychlostí infuze podávané manuálně a pomocí pumpy bylo 49 subjektů s PID ve věku 2 až 75 let zařazeno do otevřené, multicentrické, s paralelním ramenem, nerandomizované studie fáze IV HILO (Hizentra Label Optimization) a léčeno přípravkem Hizentra po dobu nejméně 12 týdnů (11 pediatrických pacientů ve věku 2 až <18 let, 35 dospělých pacientů ve věku 18 až 65 let a 3 starší pacienti ve věku >65 let). V první skupině pacientů, která dostávala přípravek Hizentra pomocí manuálního podání (n = 16), byly podávány 2 až 7 infuzí týdně s průtokem 30, 60 a 120 ml/hod/místo (viz bod 4.2). Ve druhé skupině pacientů, která dostávala přípravek Hizentra pomocí pumpy (n = 18), byly podávány týdenní infuze přípravku Hizentra s průtokem 25, 50, 75 a 100 ml/hod/místo. Ve třetí skupině byly dále hodnoceny objemy infuze 25, 40 a 50 ml na jedno místo podání při podávání týdenních dávek přípravku Hizentra pomocí pumpy (n = 15). Ve všech třech skupinách byl každý parametr infuze používán po dobu 4 týdnů, po kterých

subjekty, které úspěšně dokončily požadovaný minimální počet validních infuzí, mohly přejít na další vyšší infuzní parametr.

Primárním cílovým ukazatelem bylo procento subjektů reagujících na vyšší parametr infuze:

Skupina	Parametr infuze a stupeň odpovědi (%)			
1. průtoky při manuálním podání	30 ml /hod/místo	60 ml /hod/místo	120 ml /hod/místo	-
	100.0 %	100.0 %	87.5 %	-
2. průtoky s pomocí pumpy	25 ml /hod/místo	50 ml /hod/místo	75 ml /hod/místo	100 ml /hod/místo
	77.8 %	77.8 %	66.7 %	61.1 %
3. objemy s pomocí pumpy	25 ml/místo	40 ml/místo	50 ml/místo	-
	86.7 %	73.3 %	73.3 %	-

Odpověď: ve skupině s podáním infuze pomocí pumpy u subjektů, u kterých byly na základě infuzních parametrů validně podány ≥ 3 infuze ze 4; ve skupině manuálního podání infuze u subjektů, u kterých bylo na základě infuzních parametrů validně podáno ≥ 60 % infuzí. Infuze byla považována za validní, pokud bylo dosaženo ≥ 95 % plánovaného průtoku/objemu na 1 místo podání infuze.

Celkově byl počet infuzí bez závažných lokálních reakcí oproti celkovému počtu infuzí (snášlivost) $\geq 0,98$ ve všech skupinách pro všechny parametry infuze. Žádné klinicky relevantní rozdíly v minimálních sérových koncentracích IgG mezi základní hodnotou v den 1 a na konci studie nebyly pozorovány u žádného subjektu.

CIDP

Bezpečnost, účinnost a snášlivost přípravku Hizentra u pacientů s CIDP byla hodnocena v multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii PATH [Polyneuropatie a léčba přípravkem Hizentra] fáze III s paralelní skupinou. 172 dospělých s definovanou nebo pravděpodobnou CIDP, kteří byli dříve léčeni a odpovídali na IVIg, bylo randomizováno do skupiny s týdenními dávkami přípravku Hizentra 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti, týdenními dávkami přípravku Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti nebo placebo skupiny a sledováno během následujících 24 týdnů. Průměrná délka expozice byla 118,9 dní ve skupině s přípravkem Hizentra 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a 129 dní ve skupině s přípravkem Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti (maximální expozice do 167 dní ve skupině s přípravkem Hizentra 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a 166 dní ve skupině s přípravkem Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti). U subjektů se obecně používaly paralelně 4 infuzní místa (paralelně až 8 míst). Celkem bylo 57 subjektům ve skupině s placebem podáno 1514 infuzí, 57 subjektům ve skupině s přípravkem Hizentra 0,2 g/kg tělesné hmotnosti podáno 2007 infuzí a 58 subjektům ve skupině s přípravkem Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti podáno 2218 infuzí (celkově 5739 infuzí).

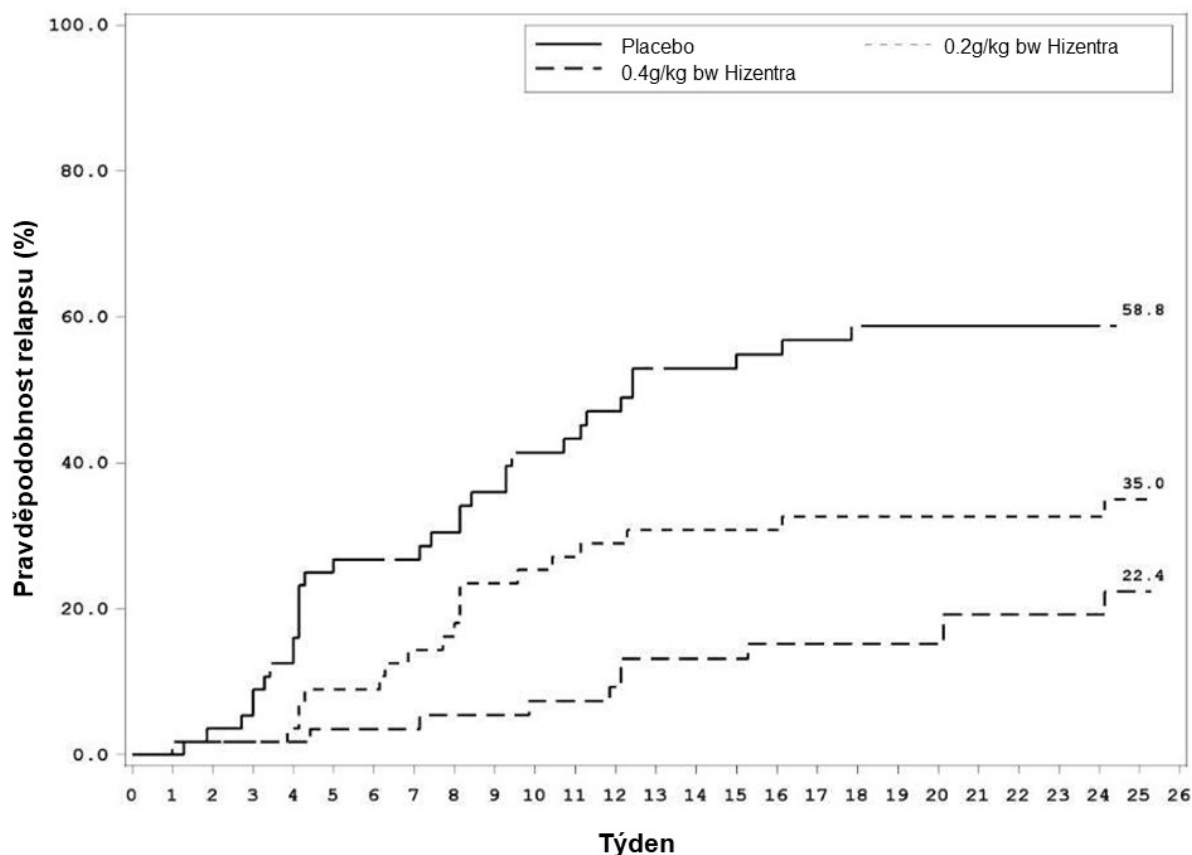
Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento subjektů, kteří měli relaps CIDP (definováno jako ≥ 1 bodový nárůst Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score [INCAT] ve srovnání s výchozí hodnotou) nebo byli z jakéhokoli jiného důvodu vyloučeni z léčby přípravkem Hizentra v tomto období.

Obě dávky přípravku Hizentra prokázaly převahu ve srovnání s placebem pro primární cílový parametr. Statisticky významné nižší procento subjektů léčených přípravkem Hizentra, 32,8 % pro 0,4g/kg tělesné hmotnosti a 38,6 % pro 0,2 g/kg tělesné hmotnosti mělo relaps CIDP nebo bylo z jiných důvodů vyloučeno oproti 63,2 % subjektů léčených placebem ($p < 0,001$; placebo: $p = 0,007$). V případě pouze relapsu byly míry relapsu CIDP 19,0 % pro skupinu s přípravkem Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti a 33,3 % pro skupinu s přípravkem Hizentra 0,2 g/kg tělesné hmotnosti oproti

56,1 % pro skupinu s placebem ($p < 0,001$; placebo: $p = 0,012$). Proto během období léčby do 24 týdnů přípravek Hizentra zabránil relapsu u 81 % subjektů ve skupině s 0,4 g/kg tělesné hmotnosti a u 67 % subjektů ve skupině s 0,2 g/kg tělesné hmotnosti, zatímco ve skupině s placebem zůstalo bez relapsu 44 % subjektů.

Čas do relapsu CIDP (obrázek 1) byl vyhodnocen a odpovídající pravděpodobnosti relapsu CIDP na základě Kaplan-Meierovy odhadu byly: placebo, 58,8 %; přípravek Hizentra 0,2/kg tělesné hmotnosti, 35,0 %; a přípravek Hizentra 0,4 g/kg tělesné hmotnosti, 22,4 %. Poměry rizika (95 % CI) pro nižší dávku ve srovnání s placebem byly 0,48 (0,27, 0,85) a vyšší dávku 0,25 (0,12, 0,49). Rozdíl pozorovaný mezi skupinami s přípravkem Hizentra 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a 0,4 g/kg tělesné hmotnosti nedosáhl statistické významnosti.

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka času k relapsu CIDP



U subjektů v obou dávkových skupinách s přípravkem Hizentra zůstaly stabilní hodnoty různých skóre účinnosti (INCAT skóre, střední síla uchopení a Medical Research Council [MRC] součtové skóre), zatímco u subjektů ve skupině s placebem se tato skóre zhoršila. U subjektů ve skupině s vysokou dávkou přípravku Hizentra zůstalo stabilní Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) percentilové skóre. U subjektů v obou dávkových skupinách přípravku Hizentra zůstaly stabilní elektrofyziologické parametry.

Rozšířená multicentrická 48týdenní otevřená studie fáze III zahrnovala 82 pacientů s CIDP ze studie PATH. Prodloužená studie zkoumala dlouhodobou bezpečnost a účinnost udržovací léčby přípravkem Hizentra ve dvou týdenních dávkách, 0,2 g/kg a 0,4 g/kg tělesné hmotnosti. Vzhledem k návrhu studie by stejný subjekt mohl během studie obdržet obě dávky; 72 pacientů dostalo dávky 0,4 g/kg a 73 pacientů dostalo dávky 0,2 g/kg během období hodnocení účinnosti. Průměrná doba hodnocení účinnosti byla 125,8 dní (rozsah: 1-330) v dávce 0,2 g/kg a 196,1 dne (rozsah: 1-330) v skupině s tělesnou hmotností 0,4 g/kg. Pacienti, kteří ukončili PATH studii bez relapsu na dávce 0,4 g/kg tělesné hmotnosti a kteří tuto dávku původně dostávali v prodloužené studii, měli frekvenci relapsu 5,6 % (1/18 pacientů). U všech pacientů, kteří dostávali 0,4 g/kg tělesné hmotnosti v prodloužené PATH studii, došlo k relapsu u 9,7 % (7/72 pacientů). Pacienti, kteří dokončili PATH studii bez relapsu na dávce 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a kteří tuto dávku původně dostávali v prodloužené studii, měli frekvenci relapsu 50 % (3/6 pacientů). U všech pacientů, kteří dostali 0,2 g/kg tělesné hmotnosti v prodloužené studii, 47,9 % (35/73 pacientů) došlo k relapsu. V prodloužené studii u 67,9 % pacientů (19/28 pacientů) nedošlo k relapsu, pokud měli nižší titraci a byla jim podávána dávka od 0,4 g/kg do

0,2 g/kg tělesné hmotnosti. Tito pacienti studii dokončili. Ve všech 9 případech relapsu došlo k úpravě do původního stavu do 4 týdnů po léčbě dávkou 0,4 g/kg tělesné hmotnosti. Síla uchopení, MRC součtové skóre, a R-ODS percentilové skóre zůstaly stabilní ve srovnání se svými výchozími hodnotami u pacientů, u kterých nikdy nedošlo k relapsu v prodloužené studii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Hizentra byla stanovena u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let. Přípravek Hizentra byl hodnocen u 68 pediatrických pacientů s PID od 2 do <12 let a u 57 pediatrických pacientů ve věku 12 až 18 let. Nebyly zjištěny žádné rozdíly ve farmakokinetice, bezpečnosti a účinnosti léčby ve srovnání s dospělými. Pro dosažení požadovaných hladin IgG v séru nebyly nezbytné žádné úpravy pediatrické dávky.

Mezi dospělými a pediatrickými pacienty s PID nebyly ve studiích zjištěny žádné rozdíly ve farmakodynamických vlastnostech. Přípravek Hizentra nebyl v klinických studiích hodnocen u pediatrických pacientů s CIDP, kteří jsou mladší 18 let.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti u subjektů s PID ve věku >65 let a subjektů s PID od 18 do 65 let. V klinických studiích byl přípravek Hizentra hodnocen u 13 pacientů s PID ve věku >65 let. Celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti nebyly pozorovány u pacientů s CIDP >65 let a subjektů CIDP ve věku 18 až 65 let. V klinických studiích s pacienty s CIDP bylo léčeno přípravkem Hizentra 61 subjektů ve věku >65 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce a distribuce

Po subkutánním podání přípravku Hizentra jsou vrcholové sérové hladiny dosaženy asi po 2 dnech.

Eliminace

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendotelového systému.

PID

V klinické studii fáze III s přípravkem Hizentra (n = 46) dosáhly subjekty setrvalé minimální hladiny (medián 8,1 g/l) během 29 týdnů, když dostávaly týdenní dávky, jejichž medián činil 0,06 až 0,24 g/kg t.hm.

Simulace empirickými populačními farmakokinetickými modely nasvědčuje, že porovnatelných hladin expozice IgG ($AUC_{0-14\text{dní}}$, $C_{\text{min } 14\text{dní}}$) lze dosáhnout, pokud je přípravek Hizentra v udržovací léčbě podáván subkutánně každé dva týdny v dávce, která je dvojnásobkem týdenní dávky.

Tyto simulace dále nasvědčují, že srovnatelných minimálních hladin IgG v séru lze dosáhnout, jestliže je týdenní udržovací dávka přípravku Hizentra podávána v úměrných množstvích častěji než jednou týdně (např. 2krát týdně, 3krát týdně, 5krát týdně nebo denně).

Simulace 2-3 vynechaných denních dávek vedla k poklesu hladiny IgG, jehož medián činil $\leq 4\%$, v séru ve srovnání s konzistentním denním dávkováním. Jestliže byly vynechané dávky po obnovení denního dávkování nahrazeny, medián koncentračního profilu byl obnoven do 2 až 3 dní. Pokud však vynechané dávky nebyly po obnovení dávkování nahrazeny, trvalo 5-6 týdnů, než se minimální hladiny IgG vrátily do ustáleného stavu.

Pediatrická populace

Ve farmakokinetických parametrech mezi dospělými a pediatrickými pacienty s PID nebyly ve studii pozorovány žádné rozdíly.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi subjekty s PID ve věku >65 let a subjekty ve věku 18 až 65 let.

CIDP

Ve studii PATH dosáhly subjekty ($n = 172$) trvalé minimální hladiny v průběhu 24 týdnů, když dostávali týdenní dávky 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a 0,4 g/kg tělesné hmotnosti. Průměrná (SD) minimální koncentrace IgG po léčbě přípravkem Hizentra ve skupině s 0,4 g/kg tělesné hmotnosti byla 20,4 (3,24) g/l a 15,4 (3,06) g/l ve skupině s 0,2 g/kg tělesné hmotnosti. Simulace s populačně-farmakokinetickými modely ve studii PATH naznačují, že při podávání dvojnásobné týdenní dávky přípravku Hizentra každé dva týdny subjektům s CIDP se dosáhne srovnatelná expozice IgG ($C_{\max}$, AUC_{0-14dní}, $C_{\min}$, 14 dní). Tyto simulace dále naznačují, že srovnatelná expozice IgG se odpovídajícím způsobem dosáhne, když je týdenní udržovací dávka přípravku Hizentra v populaci pacientů s CIDP rozdělena do více častějších dávek (2 až 7krát za týden).

Pediatrická populace

Přípravek Hizentra nebyl v klinických studiích hodnocen u pediatrických pacientů s CIDP, kteří jsou mladší 18 let.

Starší pacienti

Celkové rozdíly ve farmakokinetických parametrech nebyly pozorovány u subjektů s CIDP ve věku >65 let a u subjektů ve věku 18 až 65 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla. Prolin je fyziologická neesenciální aminokyselina.

Bezpečnost přípravku Hizentra byla hodnocena v různých předklinických studiích, zejména s ohledem na pomocnou látku prolin. Neklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka založené na bezpečnostní farmakologii a studiích toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prolin
Polysorbát 80
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být používán v kombinaci s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců
Jakmile byla injekční lahvička otevřena nebo blistr s předplněnou injekční stříkačkou otevřen, roztok má být okamžitě spotřebován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici nebo předplněnou injekční stříkačku v blistru a v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky

5, 10 nebo 20 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) a 50 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy II), se zátkou (halobutyl), víčkem (hliníkový uzávěr) a odtrhovacím diskem (plastový).

Velikosti balení pro 1, 10 nebo 20 injekčních lahviček:

1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Předplněné injekční stříkačky

5, 10, 20 nebo 50 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (cyklo-olefin-kopolymer (COC)) v blistru s kyslíkovým absorpčním sáčkem.

Velikosti balení pro 1 předplněnou injekční stříkačku:

1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Velikosti balení pro 10 předplněných injekčních stříkaček:

1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Velikosti balení pro 20 předplněných injekčních stříkaček:

2 g / 10ml
4 g / 20ml

Tampóny s alkoholem, injekční jehly ani další spotřební materiál nejsou obsaženy v balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Hizentra se dodává jako roztok v injekčních lahvičkách na jedno použití nebo v předplněných injekčních stříkačkách na jedno použití. Přípravek Hizentra se má použít nebo infundovat co nejdříve po otevření injekční lahvičky nebo blistru s předplněnou injekční stříkačkou. Nepoužívejte přípravek Hizentra, pokud je lahvička nebo blistr předplněné injekční stříkačky otevřený nebo poškozený.

Před použitím se musí léčivý přípravek zahřát na pokojovou teplotu nebo teplotu těla.

Roztok by měl být čirý a světle žlutý nebo světle hnědý.

Roztok, který je zakalený nebo obsahuje částice, se nesmí použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, odpad a kyslíkový absorpční sáček musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Injekční lahvičky

EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Předplněné injekční stříkačky

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018
EU/1/11/687/019
EU/1/11/687/020
EU/1/11/687/021
EU/1/11/687/022
EU/1/11/687/023
EU/1/11/687/024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. dubna 2011

Datum prvního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Švýcarsko

nebo

CSL Behring (Austrálie) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Austrálie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• Úřední propouštění šarží

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky na předkládání PSUR tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (Seznam EURD) uvedených v čl. 107c (7) směrnice 2001/83/ES, a jeho případné aktualizace zveřejněné na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (injekční lahvička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 200 mg

IgG..... $\geq 98 \%$

IgA..... ≤ 50 mikrogramů

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: prolin, polysorbát 80, voda pro injekci.

Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

10 x 50 ml

20 x 5 ml

20 x 10 ml

20 x 20 ml

Injekční lahvička(y)



5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepodávat intravaskulárně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/687/001 1 x 5 ml injekční lahvička
EU/1/11/687/002 10 x 5 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/003 20 x 5 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/004 1 x 10 ml injekční lahvička
EU/1/11/687/005 10 x 10 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/006 20 x 10 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/010 1 x 20 ml injekční lahvička
EU/1/11/687/011 10 x 20 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/012 20 x 20 ml injekčních lahviček
EU/1/11/687/013 1 x 50 ml injekční lahvička
EU/1/11/687/014 10 x 50 ml injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (předplněná injekční stříkačka)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněných injekčních stříkačkách
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 200 mg

IgG..... $\geq 98 \%$

IgA..... ≤ 50 mikrogramů

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: prolin, polysorbát 80, voda pro injekci.

Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

10 x 50 ml

20 x 10 ml

20 x 20 ml

Předplněná injekční stříkačka(y)



5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepodávejte intravaskulárně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v blistru a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml předplněná injekční stříkačka
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml předplněných injekčních stříkaček
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml předplněná injekční stříkačka
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml předplněných injekčních stříkaček
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml předplněná injekční stříkačka
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml předplněných injekčních stříkaček
EU/1/11/687/021 20 x 10 ml předplněných injekčních stříkaček
EU/1/11/687/022 20 x 20 ml předplněných injekčních stříkaček
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml předplněná injekční stříkačka
EU/1/11/687/024 10 x 50 ml předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)
Pouze subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněné injekční stříkačce
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)
Pouze subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg = subkutánní imunoglobulin)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hizentra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat
3. Jak se přípravek Hizentra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hizentra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hizentra a k čemu se používá

Co je přípravek Hizentra

Hizentra patří do skupiny léků označovaných jako normální lidské imunoglobuliny. Imunoglobuliny jsou známé také jako protilátky a jsou to krevní proteiny, které pomáhají Vašemu tělu v boji s infekcemi.

Jak přípravek Hizentra funguje

Hizentra obsahuje imunoglobuliny, které byly připraveny z krve zdravých lidí. Imunoglobuliny jsou produkovány imunitním systémem lidského těla. Pomáhají tělu bojovat s infekcemi způsobenými bakteriemi a viry nebo udržovat rovnováhu ve vašem imunitním systému (nazývaném imunomodulace). Přípravek působí stejným způsobem jako imunoglobuliny, které se nacházejí ve Vaší krvi.

K čemu se přípravek Hizentra používá

Substituční léčba

Hizentra se používá pro zvýšení abnormálně nízkých hladin imunoglobulinů ve Vaší krvi na normální hladiny (substituční léčba). Lék se používá u dospělých a dětí (0-18 let) v následujících případech:

1. Léčba pacientů, kteří se narodili se sníženou schopností nebo neschopností produkovat imunoglobuliny (primární imunodeficit). Toto zahrnuje stavy jako je:
 - nízké hladiny imunoglobulinu (hypogamaglobulinémie) nebo chybění imunoglobulinů (agamaglobulinémie) v krvi
 - kombinace nízkých hladin imunoglobulinu, častých infekcí a neschopnosti produkovat adekvátní množství protilátek po očkování (běžná variabilní imunodeficience)
 - kombinace nízké hladiny nebo chybění imunoglobulinů a chybění nebo nefunkčnosti imunitních buněk (závažná kombinovaná imunodeficience)
 - nedostatek některých podtříd imunoglobulinu G způsobující opakující se infekce.

2. Léčba pacientů s nízkými hladinami imunoglobulinů nebo nefunkčními imunoglobuliny v získaných stavech (sekundární imunodeficience), u kterých se vyskytnou závažné nebo opakující se infekce z důvodu oslabeného imunitního systému v důsledku jiných zdravotních stavů nebo léčby.

Imunomodulační terapie u pacientů s CIDP

Přípravek Hizentra se používá také u pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), což je forma autoimunitního onemocnění. CIDP je charakterizována chronickým zánětem periferních nervů, který způsobuje svalovou slabost a/nebo necitlivost především v nohách a pažích. Předpokládá se, že obranná reakce těla zvyrazňuje takové záněty a imunoglobuliny přítomné v přípravku Hizentra pomáhají chránit nervy před napadáním (imunomodulační terapie).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat

Nepoužívejte infuzi přípravku Hizentra:

- ▶ jestliže jste alergický(á) na lidské imunoglobuliny, polysorbát 80 nebo prolin.
 - ➔ Informujte, prosím, svého lékaře nebo zdravotníka před léčbou, pokud se u Vás vyskytla nesnášenlivost jedné z těchto výše uvedených složek.
- ▶ jestliže trpíte hyperprolinémií (genetická porucha způsobující vysoké hladiny aminokyseliny prolinu v krvi).
- ▶ do krevní cévy.

Upozornění a opatření

- ➔ Před použitím přípravku Hizentra se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Můžete být alergický(á) (přecitlivělý(á)) na imunoglobuliny, aniž byste o tom věděli. Právě alergické reakce jsou však vzácné. Mohou se objevit dokonce i tehdy, pokud jste obdrželi lidské imunoglobuliny dříve a dobře jste je tolerovali.

Může k tomu dojít, zejména pokud nemáte dostatek imunoglobulinu typu A (IgA) ve Vaší krvi (deficit IgA).

- ➔ Řekněte svému lékaři nebo zdravotníkovi před léčbou, pokud máte deficit imunoglobulinu typu A (IgA). Přípravek Hizentra obsahuje reziduální množství IgA, které může způsobovat alergickou reakci.

U těchto vzácných případů alergických reakcí se mohou objevit stavy, jako je náhlý pokles krevního tlaku nebo šok (viz rovněž bod 4. „Možné nežádoucí účinky“).

- ➔ Pokud takové příznaky zaznamenáte během infuze přípravku Hizentra, zastavte infuzi a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě jděte do nejbližší nemocnice.

- ➔ Řekněte svému lékaři, jestliže máte v anamnéze onemocnění srdce nebo cév, výskyt krevních sraženin, příliš hustou krev nebo jste byl(a) nějakou dobu nepohyblivý(á). Tyto okolnosti rovněž mohou zvyšovat riziko, že se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou krevní sraženiny. Také sdělte svému lékaři, jaké léky užíváte, protože některé léky, například přípravky obsahující hormon estrogen (např. antikoncepce), mohou zvyšovat riziko výskytu krevních sraženin. Ihned kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou známky a příznaky jako například dušnost, bolesti na hrudníku, bolest a otok končetiny, slabost nebo necitlivost jedné strany těla.

- ➔ Kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou následující známky a příznaky: silné bolesti hlavy, ztuhlost šíje, ospalost, horečka, světloplachost, pocit na zvracení a zvracení. Váš lékař rozhodne, zda jsou potřebná další vyšetření a zda se má pokračovat v podávání přípravku Hizentra.

Váš zdravotník zabrání možným komplikacím zjištěním, že:

- ▶ nejste citliví na normální lidský imunoglobulin.

Přípravek by se měl podávat nejprve pomalu. Je třeba dodržovat doporučenou rychlost infuze (viz bod 3. „Jak se přípravek Hizentra používá“).

- Jste pozorně monitorováni s ohledem na jakékoliv příznaky během infuze, zejména pokud:
- dostáváte normální lidský imunoglobulin poprvé
 - jste přešli z jiného přípravku
 - od předchozí infuze uplynulo dlouhé období (více než osm týdnů).

V takových případech byste měli být během první infuze a po dobu následující hodiny monitorováni. Pokud se na vás nevztahují výše uvedené body, doporučuje se, abyste byli pozorováni alespoň 20 minut po podání.

Další léčivé přípravky a přípravek Hizentra

- ➔ Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- ➔ S přípravkem Hizentra nesmíte míchat jiné léky.
- ➔ Informujte očkovacího lékaře o tom, že jste léčen(a) přípravkem Hizentra ještě předtím, než Vám bude aplikováno jakékoli očkování.
- Přípravek Hizentra může narušovat účinek některých živých virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Proto byste měli po obdržení tohoto léčivého přípravku počkat nejméně 3 měsíce, než budete očkováni. V případě očkování proti spalničkám může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok.

Těhotenství, kojení a plodnost

- ➔ Informujte svého lékaře nebo zdravotníka, že jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte. Váš lékař rozhodne, zda budete moci dostávat přípravek Hizentra během těhotenství nebo kojení.

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Hizentra. Nicméně léky, které obsahují imunoglobuliny, se používají u těhotných a kojících žen po mnoho let a nebyly pozorovány škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na dítě.

Pokud kojíte a užíváte přípravek Hizentra, mohou se imunoglobuliny z léčivého přípravku nacházet také v mateřském mléce. Proto může být Vaše dítě chráněno před určitými infekcemi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pacienti mohou během léčby přípravkem Hizentra pocítit účinky, jako je závrať nebo pocit na zvracení, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se tak stane, nemáte řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto účinky nezmizí.

Přípravek Hizentra obsahuje prolin

Přípravek nesmíte používat, pokud trpíte hyperprolinémií (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat“). Informujte, prosím, svého lékaře před začátkem léčby.

Další důležité informace o přípravku Hizentra

Krevní testy

Po podání přípravku Hizentra mohou být po určitou dobu výsledky některých krevních testů (serologické testy) narušeny.

- ➔ Před jakýmkoliv krevním testem informujte svého lékaře o své léčbě přípravkem Hizentra.

Informace o tom, z čeho je přípravek Hizentra vyroben

Přípravek Hizentra se vyrábí z lidské krevní plazmy (to je tekutá část krve). Pokud jsou léky vyrobeny z lidské krve nebo plazmy, přijímají se určitá opatření k tomu, aby se zabránilo přenosu infekcí na pacienty. Ta zahrnují:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že rizikové osoby s infekcemi budou vyloučeny,
- testování každého dárcovského odběru a poolů plazmy na známky přítomnosti viru/infekcí.

Výrobci těchto léčivých přípravků rovněž do zpracování krve či plazmy zahrnují postupy, které dokáží inaktivovat či odstranit viry. Přes všechna tato opatření nelze zcela vyloučit možnosti přenosu infekce, pokud se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy. To se vztahuje i na jakékoliv dosud neznámé nebo nově objevené viry a jiné typy infekcí.

Přijatá opatření se považují za účinná pro obalené viry, jako je například virus lidské imunodeficiency (HIV, virus AIDS), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C (zánět jater), a pro neobalený virus hepatitidy A a parvovirus B19.

- ➔ Doporučuje se, abyste při každém podání přípravku Hizentra zaznamenali název a číslo šarže přípravku, aby se uchovala evidence podaných šarží (viz bod 3 "Jak se přípravek Hizentra používá").

Přípravek Hizentra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce/stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hizentra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávkování

Váš lékař vypočte správnou dávku, a přitom zohlední Vaši hmotnost a odezvu na léčbu.

Dávkování nebo interval dávkování nesmí být změněn bez konzultace s lékařem.

Pokud si myslíte, že byste měl(a) přípravek Hizentra dostávat více či méně často, poraďte se s lékařem. Pokud si myslíte, že jste vynechal(a) dávku, poraďte se s lékařem co nejdříve.

Substituční terapie

Váš lékař určí, zda bude nutná zaváděcí dávka (pro dospělé a děti) minimálně 1 až 2,5 ml/kg tělesné hmotnosti po dobu několika dnů. Potom mohou být podávány udržovací dávky v opakovaných intervalech, od denního podávání po podávání jednou za dva týdny, aby se dosáhlo kumulativní měsíční dávky asi 2 až 4 ml/kg tělesné hmotnosti. Váš zdravotník může upravit dávku na základě vaší odpovědi na léčbu.

Imunomodulační terapie

Váš lékař zahájí léčbu přípravkem Hizentra 1 týden po poslední infuzi intravenózního (nitrožilního) imunoglobulinu podkožním podáním (subkutánně) s týdenní dávkou 1,0 až 2,0 ml/kg tělesné hmotnosti. Váš lékař určí Vaši týdenní dávku přípravku Hizentra. Týdenní udržovací dávky mohou být rozděleny do menších dávek a podávány tak často, jak je požadováno během týdne. U dávkování každé dva týdny Vám lékař zdvojnásobí Vaši týdenní dávku přípravku Hizentra. Váš lékař může dávku upravit na základě Vaší odpovědi na léčbu.

Způsob a cesta podání

V případě domácí léčby bude tato zahájena zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s léčbou imunodeficitu/CIDP s SCIG, zkušenostmi a instruktáží pacientů v domácí léčbě.

Obdržíte instrukce a proškolení v:

- aseptické infuzní technice
- vedení léčebného deníku a
- opatřeních v případě závažných nežádoucích účinků.

Místo(a) podání infuze

- Podávejte přípravek Hizentra pouze subkutánně.
- Přípravek Hizentra můžete aplikovat jako infuzi do míst jako je břicho, stehna, paže a vnější část kyčle. Pokud jsou podávány velké dávky (> 50 ml), doporučuje se podávání na více místech.

- Můžete používat současně neomezený počet injekčních míst. Injekční místa mají být alespoň 5 cm od sebe.
- V případě, že budete pro podání infuze používat technické zařízení (např. infuzní pumpu), lze použít více než jedno infuzní zařízení současně.
- V případě, že budete infuzi podávat ručně pomocí injekční stříkačky, můžete použít pouze jedno místo pro podání infuze na injekční stříkačku. Pokud potřebujete podat další injekční stříkačku s přípravkem Hizentra, musíte použít novou sterilní injekční jehlu a změnit místo podání infuze.
- Objem přípravku, který je podáván infuzí na konkrétní místo, se může lišit.

Rychlost infuze

Lékař určí vhodnou infuzní techniku a rychlost infuze pro Vás s ohledem na Vaši individuální dávku, frekvenci dávkování a snášenlivost přípravku.

Podání infuze pomocí infuzního zařízení:

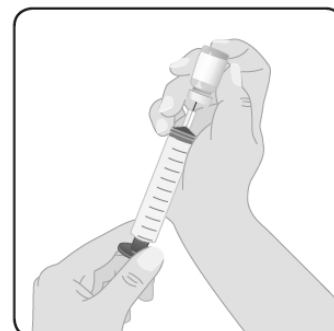
Doporučená úvodní rychlost infuze je až 20 ml/hod/místo. Pokud je dobře tolerována, můžete rychlost infuze zvýšit na 35 ml/hod/místo pro následující dvě infuze. Poté může být rychlost infuze dále zvýšena podle Vaší snášenlivosti.

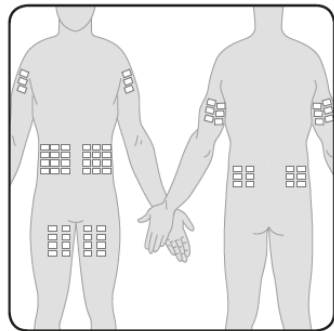
Ruční podání infuze:

Doporučená počáteční rychlost infuze je až 0,5 ml/min/místo (30 ml/hod/místo). Pokud je dobře tolerována, můžete zvýšit rychlost infuze až na 2,0 ml/min/místo (120 ml/hod/místo) pro následující infuze. Poté může být rychlost infuze v závislosti na Vaší snášenlivosti dále zvýšena.

Pokyny pro použití

Postupujte podle následujících kroků a používejte aseptickou techniku pro podání přípravku Hizentra.	
1	Očištění povrchu Důkladně očistěte stůl nebo jinou rovnou plochu pomocí antiseptické utěrky.
2	Shromážděte pomůcky Umístěte přípravek Hizentra a další spotřební materiál a vybavení potřebné pro infuzi na čistý, rovný povrch.
3	Důkladně si umyjte a osušte ruce
4	Zkontrolujte injekční lahvičky Před podáním přípravku Hizentra vizuálně zkontrolujte přípravek Hizentra na částice v roztoku nebo zabarvení, stejně jako datum expirace. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice. Nepoužívejte roztoky, které byly zmrazené. Podávejte roztok, který má pokojovou teplotu nebo teplotu těla. Po otevření injekční lahvičky použijte roztok okamžitě.
5	Příprava přípravku Hizentra pro infuzi Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky - Odstraňte ochranné víčko z injekční lahvičky, aby se odkryla střední část gumové zátky. Očistěte zátku tampónem s alkoholem nebo antiseptickým přípravkem a nechte oschnout. Převedení přípravku Hizentra do injekční stříkačky pro infuzi - za aseptických podmínek připojte převodní zařízení nebo jehlu na sterilní injekční stříkačku. Pokud používáte převodní zařízení (hrot s odvodušněním), postupujte podle pokynů výrobce zařízení. Pokud použijete jehlu, táhněte píst pro nasátí takového množství vzduchu do injekční stříkačky, které odpovídá požadovanému množství přípravku Hizentra. Poté vpíchněte jehlu do středu zátky injekční lahvičky, pro zabránění vzniku pěny vtlačte vzduch do prostoru horní části injekční lahvičky (ne do kapaliny). Závěrem nasajte požadovaný objem přípravku Hizentra. Při použití více injekčních lahviček opakujte tento krok



	k dosažení požadované dávky.	
6	Příprava hadičky Připojte hadičku pro podání nebo injekční jehlu na injekční stříkačku. V první řadě odstraňte z hadičky veškerý zbývající vzduch.	
7	Příprava míst(a) podání infuze Vyberte místo(a) podání infuze - Počet a lokalizace míst podání infuze závisí na objemu celkové dávky. Jednotlivá místa podání infuze mají být od sebe vzdálená alespoň 5 cm. Můžete použít současně neomezený počet míst. Očistěte místo(a) podání infuze použitím antiseptického přípravku na pokožku. Než budete pokračovat, nechte každé místo oschnout.	
8	Vpíchnutí jehly Uchopte kůži mezi 2 prsty a vpíchněte jehlu do podkožní tkáně. Upevněte injekční jehlu ke kůži - Je-li to nutné, pro fixaci injekční jehly v místě aplikace použijte gázu, pásku nebo průhledný obvaz.	
9	Infuze přípravku Hizentra Zahajte infuzi. V případě použití infuzní pumpy postupujte podle pokynů výrobce.	
10	Záznam infuze Do svého deníku léčby si запиšte následující údaje: • datum podání, • číslo šarže léčivého přípravku a • objem infuze, průtokovou rychlost, počet a lokalizace míst podání infuze.	
11	Likvidace Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo použitý spotřební materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.	

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hizentra, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste použil(a) příliš mnoho přípravku Hizentra, promluvte si prosím se svým lékařem, co nejdříve to bude možné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hizentra

Pokud si myslíte, že jste vynechal(a) dávku přípravku Hizentra, promluvte si prosím se svým lékařem, co nejdříve to bude možné.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- ▶ V ojedinělých případech můžete být alergický(á) (přecitlivělý(á)) na imunoglobuliny a mohou se objevit alergické reakce, jako je náhlý pokles krevního tlaku nebo šok (např. závratě, mdloby při stání, studené ruce a nohy, pocit abnormálního srdečního rytmu nebo bolesti na hrudi nebo rozmazané vidění).
 - ▶ V ojedinělých případech může dojít k bolesti a/nebo otoku paže nebo nohy s teplem nad postiženou oblastí, zbarvení paže nebo nohy, nevysvětlitelná dušnost, bolest na hrudi nebo nepohodlí, které se zhoršuje při hlubokém dýchání, nevysvětlitelný rychlý puls, necitlivost nebo slabost na jedné straně těla, náhlá zmatenost nebo potíže při mluvení nebo porozumění by mohly být příznaky krevní sraženiny.
 - ▶ V ojedinělých případech se může objevit silná bolest hlavy s pocitem na zvracení, zvracením, ztuhlým krkem, horečkou a citlivostí na světlo, což by mohly být příznaky AMS (aseptické meningitidy), což je dočasný vratný neinfekční zánět membrán obklopujících mozek a míchu.
- ➔ Jestliže zaznamenáte takové příznaky během infuze přípravku Hizentra, zastavte infuzi a okamžitě jděte do nejbližší nemocnice.

Viz také bod 2 této příbalové informace, kde jsou uvedena rizika alergických reakcí, krevních sraženin a AMS.

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích jsou uvedeny v pořadí klesající frekvence. Nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh jsou s neznámou frekvencí:

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (postihují více než 1 pacienta z 10):

- Bolest hlavy
- Vyrážka
- Reakce v místě podání infuze

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (postihují 1 až 10 pacientů ze 100):

- Závrať
- Migréna
- Zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- Průjem
- Bolest břicha
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zvracení
- Svědění (pruritus)
- Kopřivka
- Bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Horečka
- Vyčerpanost (únava), včetně celkového pocitu nevolnosti (malátnost)
- Bolest na hrudi
- Příznaky podobné chřipce
- Bolest

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (postihují 1 až 10 pacientů z 1000):

- Přecitlivělost
- Mimovolný třes jedné, nebo více částí těla (tremor, včetně psychomotorické hyperaktivity)
- Rychlý srdeční rytmus (tachykardie)
- Zrudnutí

- Svalové křeče
- Svalová slabost
- Zimnice, včetně nízké tělesné teploty
- Neobvyklé výsledky krevních testů, které mohou naznačovat poruchu funkce jater a ledvin

V ojedinělých případech se může objevit vřed v místě podání infuze nebo pocit pálení. Pokud podáváte přípravek Hizentra pomalu, můžete snížit možné nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky, jako jsou tyto, se mohou objevovat dokonce, i když jste dříve dostali lidské imunoglobuliny a snášeli jste je dobře.

Další podrobnosti ohledně okolností zvyšujících riziko nežádoucích účinků uvádí také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat“.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hizentra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a na štítku injekční lahvičky za EXP.
- Přípravek musíte použít nebo podat jako infuzi co nejdříve po otevření lahvičky. Nepoužívejte přípravek Hizentra, pokud je injekční lahvička otevřená nebo poškozená.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hizentra obsahuje

- **Léčivou látkou** je imunoglobulinum humanum normale. Jeden ml obsahuje imunoglobulinum humanum normale 200 mg, z nichž minimálně je 98 % imunoglobulinu typu G (IgG).
Přibližný procentuální podíl podtříd IgG je následující:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Tento přípravek obsahuje zbytková množství IgA (ne více než 50 mikrogramů/ml).
- **Dalšími složkami** (pomocnými látkami) jsou prolin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Hizentra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hizentra je roztok k subkutánnímu podání (200 mg/ml). Barva může být světle žlutá až světle hnědá.

Přípravek Hizentra je k dispozici v injekčních lahvičkách o objemu 5, 10, 20 nebo 50 ml.

Přípravek Hizentra je také k dispozici v předplněných injekčních stříkačkách o objemu 5, 10, 20 a 50 ml.

Velikost balení

Balení o obsahu 1, 10 nebo 20 injekčních lahviček.

Přípravek Hizentra je také k dispozici v balení 1 (o objemu 5, 10, 20, 50 ml), 10 (o objemu 5, 10, 20, 50 ml) nebo 20 (o objemu 10, 20 ml) předplněných injekčních stříkačkách.

Upozorňujeme, že tampony s alkoholem, injekční jehly ani další spotřební materiál nejsou obsaženy v balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България

Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV

Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 61 907584810

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o. –
podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

Hizentra 200 mg/ml injekční roztok k subkutánnímu podání v předplněné injekční stříkačce
Immunoglobulinum humanum normale (SCIg = subkutánní imunoglobulin)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hizentra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat
3. Jak se přípravek Hizentra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hizentra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hizentra a k čemu se používá

Co je přípravek Hizentra

Hizentra patří do skupiny léků označovaných jako normální lidské imunoglobuliny. Imunoglobuliny jsou známé také jako protilátky a jsou to krevní proteiny, které pomáhají Vašemu tělu v boji s infekcemi.

Jak přípravek Hizentra funguje

Hizentra obsahuje imunoglobuliny, které byly připraveny z krve zdravých lidí. Imunoglobuliny jsou produkovány imunitním systémem lidského těla. Pomáhají tělu bojovat s infekcemi způsobenými bakteriemi a viry nebo udržovat rovnováhu ve vašem imunitním systému (nazývaném imunomodulace). Přípravek působí stejným způsobem jako imunoglobuliny, které se nacházejí ve Vaší krvi.

K čemu se přípravek Hizentra používá

Substituční léčba

Hizentra se používá pro zvýšení abnormálně nízkých hladin imunoglobulinů ve Vaší krvi na normální hladiny (substituční léčba). Lék se používá u dospělých a dětí (0-18 let) v následujících případech:

1. Léčba pacientů, kteří se narodili se sníženou schopností nebo neschopností produkovat imunoglobuliny (primární imunodeficit). Toto zahrnuje stavy jako je:
 - nízké hladiny imunoglobulinu (hypogamaglobulinémie) nebo chybění imunoglobulinů (agamaglobulinémie) v krvi
 - kombinace nízkých hladin imunoglobulinu, častých infekcí a neschopnosti produkovat adekvátní množství protilátek po očkování (běžná variabilní imunodeficeience)
 - kombinace nízké hladiny nebo chybění imunoglobulinů a chybění nebo nefunkčnosti imunitních buněk (závažná kombinovaná imunodeficeience)
 - nedostatek některých podtříd imunoglobulinu G způsobující opakující se infekce.

2. Léčba pacientů s nízkými hladinami imunoglobulinů nebo nefunkčními imunoglobuliny v získaných stavech (sekundární imunodeficience), u kterých se vyskytnou závažné nebo opakující se infekce z důvodu oslabeného imunitního systému v důsledku jiných zdravotních stavů nebo léčby.

Imunomodulační terapie u pacientů s CIDP

Přípravek Hizentra se používá také u pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), což je forma autoimunitního onemocnění. CIDP je charakterizován chronickým zánětem periferních nervů, který způsobuje svalovou slabost a/nebo necitlivost především v nohách a pažích. Předpokládá se, že obranný útok těla podtrhuje takové záněty a imunoglobuliny přítomné v přípravku Hizentra pomáhají chránit nervy před napadáním (imunomodulační terapie).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat

Nepoužívejte infuzi přípravku Hizentra:

- ▶ jestliže jste alergický(á) na lidské imunoglobuliny, polysorbát 80 nebo prolin.
 - ➔ Informujte, prosím, svého lékaře nebo zdravotníka před léčbou, pokud se u Vás vyskytla nesnášenlivost jedné z těchto výše uvedených složek.
- ▶ jestliže trpíte hyperprolinémií (genetická porucha způsobující vysoké hladiny aminokyseliny prolinu v krvi).
- ▶ do krevní cévy.

Upozornění a opatření

- ➔ Před použitím přípravku Hizentra se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Můžete být alergický(á) (přecitlivělý(á)) na imunoglobuliny, aniž byste o tom věděli. Právě alergické reakce jsou však vzácné. Mohou se objevit dokonce i tehdy, pokud jste obdrželi lidské imunoglobuliny dříve a dobře jste je tolerovali.

Může k tomu dojít, zejména pokud nemáte dostatek imunoglobulinu typu A (IgA) ve Vaší krvi (deficit IgA).

- ➔ Řekněte svému lékaři nebo zdravotníkovi před léčbou, pokud máte deficit imunoglobulinu typu A (IgA). Přípravek Hizentra obsahuje reziduální množství IgA, které může způsobovat alergickou reakci.

U těchto vzácných případů alergických reakcí se mohou objevit stavy, jako je náhlý pokles krevního tlaku nebo šok (viz rovněž bod 4. „Možné nežádoucí účinky“).

- ➔ Pokud takové příznaky zaznamenáte během infuze přípravku Hizentra, zastavte infuzi a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě jděte do nejbližší nemocnice.

- ➔ Řekněte svému lékaři, jestliže máte v anamnéze onemocnění srdce nebo cév, výskyt krevních sraženin, příliš hustou krev nebo jste byl(a) nějakou dobu nepohyblivý(á). Tyto okolnosti rovněž mohou zvyšovat riziko, že se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou krevní sraženiny. Také sdělte svému lékaři, jaké léky užíváte, protože některé léky, například přípravky obsahující hormon estrogen (např. antikoncepce), mohou zvyšovat riziko výskytu krevních sraženin. Ihned kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou známky a příznaky jako například dušnost, bolesti na hrudníku, bolest a otok končetiny, slabost nebo necitlivost jedné strany těla.

- ➔ Kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás po podání přípravku Hizentra vyskytnou následující známky a příznaky: silné bolesti hlavy, ztuhlost šíje, ospalost, horečka, světlolachost, nevolnost a zvracení. Váš lékař rozhodne, zda jsou potřebná další vyšetření a zda se má pokračovat v podávání přípravku Hizentra.

Váš zdravotník zabráni možným komplikacím zjištěním, že:

- ▶ nejste citliví na normální lidský imunoglobulin.
Přípravek by se měl podávat nejprve pomalu. Je třeba dodržovat doporučenou rychlost infuze (viz bod 3. „Jak se přípravek Hizentra používá“).
- ▶ Jste pozorně monitorováni s ohledem na jakékoliv příznaky během infuze, zejména pokud:

- dostáváte normální lidský imunoglobulin poprvé
- jste přešli z jiného přípravku
- od předchozí infuze uplynulo dlouhé období (více než osm týdnů).

V takových případech byste měli být během první infuze a po dobu následující hodiny monitorováni. Pokud se na Vás nevztahují výše uvedené body, doporučuje se, abyste byli pozorováni alespoň 20 minut po podání.

Další léčivé přípravky a přípravek Hizentra

- ➔ Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- ➔ S přípravkem Hizentra nesmíte míchat jiné léky.
- ➔ Informujte očkujícího lékaře o tom, že jste léčen(a) přípravkem Hizentra ještě předtím, než Vám bude aplikováno jakékoli očkování.

Přípravek Hizentra může narušovat účinek některých živých virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Proto byste měli po obdržení tohoto léčivého přípravku počkat nejméně 3 měsíce, než budete očkováni. V případě očkování proti spalničkám může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok.

Těhotenství, kojení a plodnost

- ➔ Informujte svého lékaře nebo zdravotníka, že jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte. Váš lékař rozhodne, zda budete moci dostávat přípravek Hizentra během těhotenství nebo kojení.

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Hizentra. Nicméně léky, které obsahují imunoglobuliny, se používají u těhotných a kojících žen po mnoho let a nebyly pozorovány škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na dítě.

Pokud kojíte a užíváte přípravek Hizentra, mohou se imunoglobuliny z léčivého přípravku nacházet také v mateřském mléce. Proto může být Vaše dítě chráněno před určitými infekcemi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pacienti mohou během léčby přípravkem Hizentra pocítit účinky, jako je závrať nebo pocit na zvracení, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se tak stane, nemáte řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto účinky nezmizí.

Přípravek Hizentra obsahuje prolin

Přípravek nesmíte používat, pokud trpíte hyperprolinémií (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat“). Informujte, prosím, svého lékaře před začátkem léčby.

Další důležité informace o přípravku Hizentra

Krevní testy

Po podání přípravku Hizentra mohou být po určitou dobu výsledky některých krevních testů (serologické testy) narušeny.

- ➔ Před jakýmkoliv krevním testem informujte svého lékaře o své léčbě přípravkem Hizentra.

Informace o tom, z čeho je přípravek Hizentra vyroben

Přípravek Hizentra se vyrábí z lidské krevní plazmy (to je tekutá část krve). Pokud jsou léky vyrobeny z lidské krve nebo plazmy, přijímají se určitá opatření k tomu, aby se zabránilo přenosu infekcí na pacienty. Ta zahrnují:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že rizikové osoby s infekcemi budou vyloučeny,
- testování každého dárcovského odběru a poolů plazmy na známky přítomnosti viru/infekcí.

Výrobci těchto léčivých přípravků rovněž do zpracování krve či plazmy zahrnují postupy, které dokáží inaktivovat či odstranit viry. Přes všechna tato opatření nelze zcela vyloučit možnosti přenosu infekce, pokud se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy. To se vztahuje i na jakékoliv dosud neznámé nebo nově objevené viry a jiné typy infekcí.

Přijatá opatření se považují za účinná pro obalené viry, jako je například virus lidské imunodeficiency (HIV, virus AIDS), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C (zánět jater), a pro neobalený virus hepatitidy A a parvovirus B19.

- ➔ Doporučuje se, abyste při každém podání přípravku Hizentra zaznamenali název a číslo šarže přípravku, aby se uchovala evidence podaných šarží (viz bod 3 "Jak se přípravek Hizentra používá").

Přípravek Hizentra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce/stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hizentra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávkování

Váš lékař vypočte správnou dávku, a přitom zohlední Vaši hmotnost a odezvu na léčbu.

Dávkování nebo interval dávkování nesmí být změněn bez konzultace s lékařem.

Pokud si myslíte, že byste měl(a) přípravek Hizentra dostávat více či méně často, poraďte se s lékařem. Pokud si myslíte, že jste vynechal(a) dávku, poraďte se s lékařem co nejdříve.

Substituční terapie

Váš lékař určí, zda bude nutná zaváděcí dávka (pro dospělé a děti) minimálně 1 až 2,5 ml/kg tělesné hmotnosti po dobu několika dnů. Potom mohou být podávány udržovací dávky v opakovaných intervalech, od denního podávání po podávání jednou za dva týdny, aby se dosáhlo kumulativní měsíční dávky asi 2 až 4 ml/kg tělesné hmotnosti. Váš zdravotník může upravit dávku na základě Vaší odpovědi na léčbu.

Imunomodulační terapie

Váš lékař zahájí léčbu přípravkem Hizentra 1 týden po poslední infuzi intravenózního (nitrožilního) imunoglobulinu podkožním podáním (subkutánně) s týdenní dávkou 1,0 až 2,0 ml/kg tělesné hmotnosti. Váš lékař určí Vaši týdenní dávku přípravku Hizentra. Týdenní udržovací dávky mohou být rozděleny do menších dávek a podávány tak často, jak je požadováno během týdne. U dávkování každé dva týdny Vám lékař zdvojnásobí Vaši týdenní dávku přípravku Hizentra. Váš lékař může dávku upravit na základě Vaší odpovědi na léčbu.

Způsob a cesta podání

V případě domácí léčby bude tato zahájena zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s léčbou imunodeficitu/CIDP s SCIG, zkušenostmi a instrukcemi pacientů v domácí léčbě.

Obdržíte instrukce a proškolení v:

- aseptické infuzní technice
- vedení léčebného deníku a
- opatřeních v případě závažných nežádoucích účinků.

Místo(a) podání infuze

- Podávejte přípravek Hizentra pouze subkutánně.
- Přípravek Hizentra můžete aplikovat jako infuzi do míst jako je břicho, stehna, paže a vnější část kyčle. Pokud jsou podávány velké dávky (> 50 ml), doporučuje se podávání na více místech.
- Můžete používat současně neomezený počet injekčních míst. Injekční místa mají být alespoň 5 cm od sebe.
- V případě, že budete pro podání infuze používat technické zařízení (např. infuzní pumpu), lze použít více než jedno infuzní zařízení současně.

- V případě, že budete infuzi podávat ručně pomocí injekční stříkačky, můžete použít pouze jedno místo pro podání infuze na injekční stříkačku. Pokud potřebujete podat další injekční stříkačku s přípravkem Hizentra, musíte použít novou sterilní injekční jehlu a změnit místo podání infuze.
- Objem přípravku, který je podáván infuzí na konkrétní místo, se může lišit.

Rychlost infuze

Lékař určí vhodnou infuzní techniku a rychlost infuze pro Vás s ohledem na Vaši individuální dávku, frekvenci dávkování a snášenlivost přípravku.

Podání infuze pomocí infuzního zařízení:

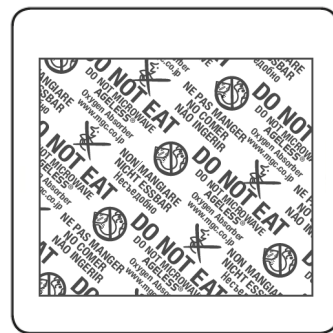
Doporučená úvodní rychlost infuze je až 20 ml/hod/místo. Pokud je dobře tolerována, můžete rychlost infuze zvýšit na 35 ml/hod/místo pro následující dvě infuze. Poté může být rychlost infuze dále zvýšena podle Vaší snášenlivosti.

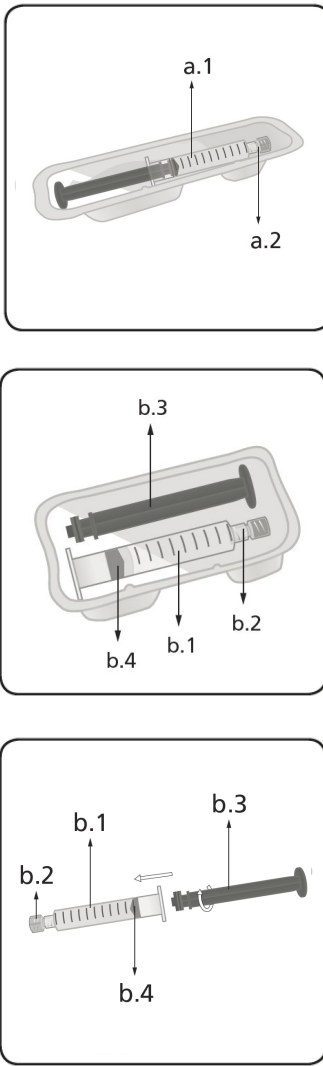
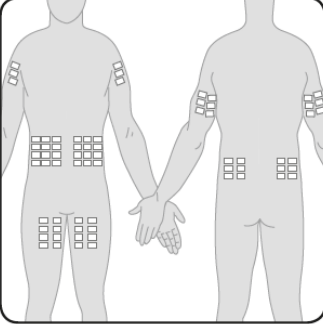
Ruční podání infuze:

Doporučená počáteční rychlost infuze je až 0,5 ml/min/místo (30 ml/hod/místo). Pokud je dobře tolerována, můžete zvýšit rychlost infuze až na 2,0 ml/min/místo (120 ml/hod/místo) pro následující infuze. Poté může být rychlost infuze v závislosti na Vaší snášenlivosti dále zvýšena.

Pokyny pro použití

Postupujte podle následujících kroků a používejte aseptickou techniku pro podání přípravku Hizentra.	
1	Očištění povrchu Důkladně očistěte stůl nebo jinou rovnou plochu pomocí antiseptické utěrky.
2	Shromážděte pomůcky Umístěte přípravek Hizentra a další spotřební materiál a vybavení potřebné pro infuzi na čistý, rovný povrch.
3	Důkladně si umyjte a osušte ruce
4	Zkontrolujte předplněné injekční stříkačky v blistru Před podáním přípravku Hizentra vizuálně zkontrolujte přípravek Hizentra na částice v roztoku nebo zabarvení, stejně jako datum expirace. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice. Nepoužívejte roztoky, které byly zmražené. Podávejte roztok, který má pokojovou teplotu nebo teplotu těla. Po otevření blistru s předplněnou injekční stříkačkou použijte roztok okamžitě. Zlikvidujte prosím kyslíkový absorpční sáček (který naleznete pod injekční stříkačkou).



5	Příprava přípravku Hizentra pro infuzi 5ml, 10ml, 20 a 50ml předplněné injekční stříkačky jsou dodávány připravené k použití. 5ml a 10ml předplněná injekční stříkačka (a.1) je kompletně sestavená. U předplněné injekční stříkačky 20 ml a 50 ml (b.1), před použitím našroubujte píst (b.3) na zátku předplněné injekční stříkačky s vnitřním závitem (b.4) Všechny předplněné injekční stříkačky mají standardní luer lock koncovku (a.2 a b.2), která na hrotu injekční stříkačky vytváří těsnící šroubový spoj zabraňující úniku obsahu. Pokud používáte injekční pumpu, přípravek Hizentra v předplněných injekčních stříkačkách může být umístěn přímo do injekční pumpy, pokud velikost injekční stříkačky odpovídá požadavkům pumpy. V případě, že předplněná injekční stříkačka může být umístěna přímo do pumpy, přejděte ke kroku 6. Nevyhovuje-li velikost předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hizentra požadavkům pumpy, je možné obsah předplněné injekční stříkačky převést do jiné injekční stříkačky o velikosti specifické pro pumpu.	
6	Příprava hadičky Připojte hadičku pro podání nebo injekční jehlu na injekční stříkačku. V prvé řadě odstraňte z hadičky veškerý zbývající vzduch.	
7	Příprava místo(a) podání infuze Vyberte místo(a) podání infuze - Počet a lokalizace míst podání infuze závisí na objemu celkové dávky. Jednotlivá místa podání infuze mají být od sebe vzdálená alespoň 5 cm. Můžete použít současně neomezený počet míst. Očistěte místo(a) podání infuze použitím antiseptického přípravku na pokožku. Než budete pokračovat, nechte každé místo oschnout.	
8	Vpíchnutí jehly Uchopte kůži mezi 2 prsty a vpíchněte jehlu do podkožní tkáně.	

	Upevněte injekční jehlu ke kůži - Je-li to nutné, pro fixaci injekční jehly v místě aplikace použijte gázu, pásku nebo průhledný obvaz.	
9	Infuze přípravku Hizentra Zahajte infuzi. V případě použití infuzní pumpy postupujte podle pokynů výrobce.	
10	Záznam infuze Do svého deníku léčby si запиšte následující údaje: • datum podání, • číslo šarže léčivého přípravku, a • objem infuze, průtokovou rychlost, počet a lokalizace míst podání infuze.	
11	Likvidace Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo použitý spotřební materiál spolu s kyslíkovým absorpčním sáčkem musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.	

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hizentra, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste použil(a) příliš mnoho přípravku Hizentra, promluvte si prosím se svým lékařem, co nejdříve to bude možné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hizentra

Pokud si myslíte, že jste vynechal(a) dávku přípravku Hizentra, promluvte si prosím se svým lékařem, co nejdříve to bude možné.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- ▶ V ojedinělých případech může být alergický(á) (přecitlivělý(á)) na imunoglobuliny a mohou se objevit alergické reakce, jako je náhlý pokles krevního tlaku nebo šok (např. závratě, mdloby při stání, studené ruce a nohy, pocit abnormálního srdečního rytmu nebo bolesti na hrudi nebo rozmazané vidění).
- ▶ V ojedinělých případech může dojít k bolesti a/nebo otoku paže nebo nohy s teplem nad postiženou oblastí, zbarvení paže nebo nohy, nevysvětlitelná dušnost, bolest na hrudi nebo nepohodlí, které se zhoršuje při hlubokém dýchání, nevysvětlitelný rychlý puls, necitlivost nebo slabost na jedné straně těla, náhlá zmatenost nebo potíže při mluvení nebo porozumění by mohly být příznaky krevní sraženiny.
- ▶ V ojedinělých případech se může objevit silná bolest hlavy s pocitem na zvracení, zvracením, ztuhlým krkem, horečkou a citlivostí na světlo, což by mohly být příznaky AMS (aseptické meningitidy), což je dočasný vratný neinfekční zánět membrán obklopujících mozek a míchu.

➔ Jestliže zaznamenáte takové příznaky během infuze přípravku Hizentra, zastavte infuzi a okamžitě jděte do nejbližší nemocnice.

Viz také bod 2 této příbalové informace, kde jsou uvedena rizika alergických reakcí, krevních sraženin a AMS.

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích jsou uvedeny v pořadí klesající frekvence. Nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh jsou s neznámou frekvencí:

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (postihují více než 1 pacienta z 10):

- Bolest hlavy
- Vyrážka
- Reakce v místě podání infuze

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (postihují 1 až 10 pacientů ze 100):

- Závrať
- Migréna
- Zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- Průjem
- Bolest břicha
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zvracení
- Svědění (pruritus)
- Kopřivka
- Bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Horečka
- Vyčerpanost (únava), včetně celkového pocitu nevolnosti (malátnost)
- Bolest na hrudi
- Příznaky podobné chřipce
- Bolest

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (postihují 1 až 10 pacientů z 1000):

- Přecitlivělost
- Mimovolný třes jedné, nebo více částí těla (tremor, včetně psychomotorické hyperaktivity)
- Rychlý srdeční rytmus (tachykardie)
- Zrudnutí
- Svalové křeče
- Svalová slabost
- Zimnice, včetně nízké tělesné teploty
- Neobvyklé výsledky krevních testů, které mohou naznačovat poruchu funkce jater a ledvin

V ojedinělých případech se může objevit vřed v místě podání infuze nebo pocit pálení.

Pokud podáváte přípravek Hizentra pomalu, můžete snížit možné nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky, jako jsou tyto, se mohou objevovat dokonce, i když jste dříve dostali lidské imunoglobuliny a snášeli jste je dobře.

Další podrobnosti ohledně okolností zvyšujících riziko nežádoucích účinků uvádí také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hizentra používat“.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hizentra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a na štítku předplněné injekční stříkačky za EXP.
- Přípravek musíte použít nebo podat jako infuzi co nejdříve po otevření blistru s předplněnou injekční stříkačkou. Nepoužívejte přípravek Hizentra, pokud je blistr předplněné injekční stříkačky otevřený nebo poškozený.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v blistru a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hizentra obsahuje

- **Léčivou látkou** je imunoglobulinum humanum normale. Jeden ml obsahuje imunoglobulinum humanum normale 200 mg, z nichž minimálně je 98 % imunoglobulinu typu G (IgG).
Přibližný procentuální podíl podtříd IgG je následující:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Tento přípravek obsahuje zbytková množství IgA (ne více než 50 mikrogramů/ml).

- **Dalšími složkami** (pomocnými látkami) jsou prolin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Hizentra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hizentra je roztok k subkutánnímu podání (200 mg/ml). Barva může být světle žlutá až světle hnědá.

Přípravek Hizentra je k dispozici v předplněných injekčních stříkačkách o objemu 5, 10, 20 a 50 ml. Každá předplněná injekční stříkačka je balená v blistru, který obsahuje kyslíkový absorpční sáček chránící před odbarvením. Zlikvidujte prosím kyslíkový absorpční sáček.

Přípravek Hizentra je také k dispozici v injekčních lahvičkách o objemu 5, 10, 20 nebo 50 ml.

Velikost balení

Balení o obsahu 1 (o objemu 5, 10, 20, 50 ml), 10 (o objemu 5, 10, 20, 50 ml) nebo 20 (o objemu 10, 20 ml) předplněných injekčních stříkačkách.

Přípravek Hizentra je také k dispozici v balení o obsahu 1, 10 nebo 20 injekčních lahviček.

Upozorňujeme, že tampony s alkoholem, injekční jehly ani další spotřební materiál nejsou obsaženy v balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 61 907584810

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL BehringSp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o. –
podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39 02 34964 200

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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