

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gammanorm 165 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (SCIg/IMIg)

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 165 mg
(čistota nejméně 95 % IgG)

Jedna injekční lahvička o obsahu 6 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1 g.
Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1,65 g.

Jedna injekční lahvička o obsahu 12 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2 g.
Jedna injekční lahvička o obsahu 20 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 3,3 g.

Jedna injekční lahvička o obsahu 24 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 4 g.
Jedna injekční lahvička o obsahu 48 ml obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 8 g.

Zastoupení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁..... 59 %
IgG₂..... 36 %
IgG₃..... 4,9 %
IgG₄..... 0,5 %

Maximální obsah IgA je 82,5 mikrogramů/ml

Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,35 mmol (nebo 100 mg) sodíku v jedné dávce (40 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Tekutý přípravek je čirý nebo slabě zakalený a bezbarvý nebo bledožlutý či světle hnědý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikace k subkutánnímu podání (SCIg)

Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) při:

- syndromech primárního imunodeficitu s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4).:
- hypogamaglobulinemii a opakovaných bakteriálních infekcích u pacientů s chronickou lymfocytickou leukémií, u nichž profylaktická léčba antibiotiky selhala nebo je kontraindikovaná.
- hypogamaglobulinemii a opakovaných bakteriálních infekcích u pacientů s mnohočetným myelomem.
- hypogamaglobulinemii u pacientů před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk nebo po ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční léčbu je třeba zahájit a kontrolovat pod dohledem lékaře zkušeného v léčbě imunodeficitů.

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Substituční léčba

Léčivý přípravek se podává subkutánně.

Při substituční léčbě může být potřeba dávku určit pro každého pacienta individuálně v závislosti na farmakokinetické a klinické odpovědi. Následující dávkování je uvedeno pouze jako vodítko.

Dávkovacím režimem se má dosáhnout minimální hladiny IgG (měřené před další infuzí) alespoň 5 až 6 g/l a s cílem zajistit, že hladiny budou v referenčním intervalu IgG pro daný věk. Počáteční nárazová dávka dosahuje zpravidla nejméně 0,2-0,5 g/kg. Může ji být potřeba rozdělit do několika dnů s maximální denní dávkou v rozmezí 0,1 až 0,15 g/kg.

Po dosažení dynamické rovnováhy hladin IgG se podávají opakovaně (přibližně jednou za týden) udržovací dávky tak, aby bylo dosaženo kumulativní měsíční dávky v řádu 0,4-0,8 g/kg. Každou jednotlivou dávku může být potřeba injekčně podat do jiného místa.

Minimální hladiny je třeba měřit a vyhodnocovat v souvislosti s výskytem infekcí. V zájmu snížení četnosti infekcí může být nutné zvýšit dávku a snažit se dosáhnout vyšších minimálních hladin.

Pediatrická populace

Dávkování se u dětí a dospívajících (0–18 let) neliší od dospělých, jelikož dávkování se pro každou indikaci uvádí vztažené na tělesnou hmotnost s úpravou na klinický výsledek pro indikace substituční léčby.

Způsob podání

Subkutánní použití.

Subkutánní infuze při domácí léčbě musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s vedením pacientů v průběhu domácí léčby. Pacient musí být informován o použití dávkovací pumpy, o infuzních technikách, o vedení záznamů o léčbě, rozpoznání závažných nežádoucích účinků a o opatřeních, která je třeba provést, pokud se závažné nežádoucí účinky vyskytnou.

Subkutánní infuze pomocí pumpy

Gammanorm lze injikovat do míst jako jsou břicho, stehno, horní část paže a zevní strana boku. Doporučuje se zpočátku použít rychlost podání 15 ml/h/místo. Při dobrém snášení (viz bod 4.4) lze pro další infuze rychlost podle tolerance postupně zvyšovat o 1–2 ml/h/místo až na 25 ml za hodinu na místo. Maximální rychlost podávání, pokud je tolerována, je 100 ml/h v souhrnu pro všechna místa. Lze používat více infuzních zařízení zároveň. U dospělých lze dávky nad 30 ml podle preference pacienta rozdělit. Maximální objem infudovaný jedním místem vpichu nemá před 10. infuzí překročit 25 ml. Po 10. infuzi lze maximální objem na místo vpichu postupně zvyšovat na 35 ml, pokud je zvyšování snášeno. Množství přípravku infudovaného do konkrétního místa se liší. U kojenců a dětí lze místo infuze změnit po podání každých 5–15 ml. Počet infuzních míst není omezen.

Subkutánní infuze pomocí stříkačky

Gammanorm lze podávat pomocí stříkačky v jednom infuzním místě.

Navrhovaná maximální rychlost infuze je stanovena na přibližně 1–2 ml/min. Týdenní dávku lze rozdělit na tři díly podávané obden. U dospělých nemá maximální objem infudovaný jedním místem vpichu překročit 25 ml přípravku Gammanorm. U dětí nemá maximální objem infudovaný jedním místem vpichu překročit 5–15 ml přípravku Gammanorm.

Denní dávku může být nutné podat do více než jednoho místa vpichu. Maximální rychlost podávání, pokud je tolerována, může být 120 ml/h v souhrnu pro všechna místa.

Intramuskulární použití.

Intramuskulární injekce musí být podána lékařem nebo zdravotní sestrou.

4.3 Kontraindikace

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

Gammanorm nesmí být podáván intravaskulárně.

Nesmí být podáván ani intramuskulárně v případě závažné trombocytopenie a při jiných poruchách krevní srážlivosti.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je Gammanorm náhodně podán do krevní cévy, může u pacienta dojít k šoku.

Je třeba pečlivě dodržovat infuzní rychlost doporučenou v bodě 4.2 „Způsob podání“. Pacienty je třeba po celou dobu infuze pečlivě sledovat a pozorovat, zda se u nich neprojeví žádné příznaky.

K některým nežádoucím účinkům dochází častěji u pacientů, kteří dostávají lidský normální imunoglobulin poprvé nebo, ve vzácných případech, pokud se mění přípravek lidského normálního imunoglobulinu popřípadě pokud od předchozí infuze uplynula dlouhá doba.

Možným komplikacím se lze často vyhnout dodržáním těchto pravidel:

- zpočátku aplikovat přípravek pomalu (viz 4.2);
- ujistit se, že u pacientů jsou pečlivě sledovány jakékoli symptomy po celou dobu infuze. Zvláště jde o pacienty, kteří dostávají lidský normální imunoglobulin poprvé, kteří přecházejí z jiného alternativního přípravku imunoglobulinu, nebo když od předchozí infuze uplynula dlouhá doba. V těchto případech je třeba je sledovat v průběhu celé první infuze a po dobu jedné hodiny po ní, aby bylo možno zjistit potenciální nežádoucí účinky.

Všichni ostatní pacienti mají být sledováni nejméně 20 minut po podání.

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, je třeba snížit rychlost podávání nebo infuzi ukončit. Nutná léčba se liší v závislosti na charakteru a závažnosti nežádoucího účinku.

V případě šoku se provádí standardní protišoková léčba.

Hypersenzitivita

Skutečné alergické reakce jsou vzácné. Může k nim docházet zejména u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit zvláště opatrně. Pacienty s protilátkami proti IgA, u nichž léčba subkutánními přípravky s IgG zůstává jedinou možností, lze přípravkem Gammanorm léčit pouze pod přísným lékařským dohledem.

Lidský normální imunoglobulin může vzácně vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu lidským normálním imunoglobulinem snášeli.

Tromboembolické příhody

Tepenné a žilní tromboembolické příhody včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a pulmonální embolie jsou spojeny s používáním imunoglobulinů. Před podáním imunoglobulinů mají být pacienti dostatečně hydratováni. Opatrně je třeba postupovat u pacientů s existujícími rizikovými faktory tromboembolických příhod (například pokročilý věk, vysoký tlak, cukrovka a anamnéza s vaskulárními onemocněními nebo trombotickými příhodami, u pacientů se získaným nebo zděděným sklonem k trombofilickým onemocněním, u pacientů s dlouhým obdobím nehybnosti, u silně hypovolemických pacientů, pacientů s nemocemi zvyšujícími viskozitu krve).

Pacienti musí být informováni o prvních příznacích tromboembolických událostí včetně dýchavičnosti, bolesti a otékání končetin, ložiskových neurologických deficitů a bolesti na hrudi, a měli by dostat pokyn, aby se při výskytu kteréhokoliv z uvedených příznaků neprodleně obrátili na svého lékaře.

Syndrom aseptické meningitidy (SAM)

V souvislosti se subkutánní imunoglobulinovou léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy; příznaky se obvykle začínají projevovat za několik hodin až za dva dny po léčbě. Vysazení imunoglobulinové léčby může během několika dní vést k remisi SAM bez následků.

Pacienty je třeba informovat o prvních příznacích, které zahrnují silné bolesti hlavy, ztuhlost krku, ospalost, horečku, fotofobii, nauzeu a zvracení.

Důležité informace o některých složkách přípravku Gammanorm

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,35 mmol (nebo 100 mg) sodíku v jedné dávce (40 ml). To se musí vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na sodíkové dietě.

Ovlivnění sérologického testování

Po aplikaci imunoglobulinu může přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta mít za následek falešně pozitivní výsledky sérologického testování.

Pasivní přenos protilátek proti erytrocytárním antigenům, např. A, B a D, může ovlivňovat některé sérologické testy na protilátky červených krvinek, například přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test).

Přenosná agens

Standardní opatření k prevenci infekcí vzniklých v důsledku užívání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování jednotlivých odběrů a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů k inaktivaci/odstranění virů. Přesto, když jsou podávány léčivé přípravky z lidské krve nebo plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčního agens. To se rovněž týká neznámých nebo nově vznikajících virů a jiných patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů jako např. virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV).

Tato opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako např. HAV a parvovirus B19.

Klinická zkušenost nám dává pocit jistoty, že hepatitida A a parvovirus B19 nejsou imunoglobuliny přenášeny. Rovněž se předpokládá, že obsah protilátek významně přispívá k virové bezpečnosti.

Důrazně doporučujeme zaznamenávat název a číslo šarže přípravku pokaždé, když je Gammanorm pacientovi podáván, aby bylo později možné číslo použité šarže zjistit.

Gammanorm nechrání proti hepatitidě A.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i pro děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé oslabené virové vakciny

Podání imunoglobulinu může po dobu nejméně 6 týdnů až 3 měsíců zhoršit účinnost vakcin obsahujících živé oslabené viry jako např. vakciny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím. Po podání tohoto přípravku by měly před vakcinací živou oslabenou virovou vakcinou uplynout tři měsíce. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až jeden rok. U pacientů kteří mají dostat vakcinu proti spalničkám by proto měla být překontrolována hladina protilátek.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyly pozorovány žádné specifické ani další interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost toho léčivého přípravku při používání v průběhu těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích. Proto by měl být Gammanorm podáván těhotným ženám a kojícím matkám opatrně. Bylo prokázáno, že imunoglobulinové přípravky procházejí placentou, ve třetím trimestru ve zvýšené míře. Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že není třeba očekávat škodlivý vliv na průběh těhotenství, plod a novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny jsou vylučovány do mléka a mohou pomoci chránit novorozence před patogeny, které vstupují do těla sliznicemi.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny ukazují, že není třeba se obávat žádných škodlivých účinků na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být zhoršena některými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Gammanorm. Pacienti, u nichž se v průběhu léčby vyskytnou nežádoucí účinky, musí počkat, než vymizí, a teprve potom mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Příležitostně se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako např. třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně silná bolest dolní části zad.

Ve vzácných případech mohou normální lidské imunoglobuliny způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, ačkoli pacient nevykazoval žádnou přecitlivělost při předchozím podání.

Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: otok, bolestivost, zčervenání, ztvrdnutí, místní pocit horka, svědění, zhmoždění a vyrážka.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka uvádí přehled nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích, peregistračních studiích bezpečnosti a jiných peregistračních zdrojích, seřazený podle tříd

orgánových systémů podle databáze MedDRA, preferovaného termínu a frekvence.

Frekvence byly vyhodnoceny podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

U spontánních poregistračních hlášení nežádoucích účinků je frekvence výskytu uvedena jako „není známo“.

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Nežádoucí účinek | Frekvence |
|---|---------------------------------------|------------------|
| Poruchy imunitního systému | přecitlivělost | méně časté |
| | anafylaktický šok | velmi vzácné |
| Poruchy nervového systému | aseptická meningitida [#] | není známo |
| | závratě | časté |
| | tremor | méně časté |
| | bolest hlavy | časté |
| <i>Cévní poruchy</i> | tromboembolická příhoda* [#] | velmi vzácné |
| | bledost | méně časté |
| | hypotenze | vzácné |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | bronchospasmus | méně časté |
| | dušnost | méně časté |
| | kašel | není známo |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | bolest břicha | méně časté |
| | průjem | méně časté |
| | nauzea | časté |
| | zvracení | časté |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | kopřivka | není známo |
| | vyrážka | není známo |
| | pruritus | není známo |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | bolest zad | není známo |
| | myalgie | časté |
| | artralgie | velmi vzácné |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | pyrexie | velmi vzácné |
| | třesavka | velmi vzácné |
| | únava | časté |
| | reakce v místě injekce | velmi časté |
| | malátnost | méně časté |
| | zrudnutí | není známo |
| | astenie | méně časté |
| | pocit horka | méně časté |
| | pocit chladu | méně časté |
| | onemocnění podobné chřipce | není známo |
| edém obličeje | není známo | |

Viz též bod 4.4

*Termín nižší úrovně (LLT) v databázi MedDRA

Bezpečnostní informace ohledně přenosných agens viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků jsou u dětí stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Důsledky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro extravaskulární podávání, ATC kód: J06BA01

Lidský normální imunoglobulin obsahuje hlavně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním činitelům.

Lidský normální imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v normální populaci. Obvykle je připravován ze směsi plazmy od minimálně 1000 dárců. Má distribuci podtříd imunoglobulinu G, která je proporcionální s tou, která se vyskytuje v nativní lidské plazmě. Odpovídající dávky tohoto léčivého přípravku mohou u pacientů s abnormálně nízkými hladinami imunoglobulinu G obnovit normální hladinu.

Klinické studie

Ve studii bylo léčeno Gammanormem 43 subjektů s primárními imunodeficitními syndromy od 22 do 79 let věku. Každý subjekt byl léčen po dvě po sobě jdoucí tříměsíční období podle sekvence přiřazené na základě zkříženého návrhu (stříkačka a potom pumpa, nebo pumpa a potom stříkačka) bez žádné vymývací periody mezi těmito obdobími. Celková doba léčby v rámci studie byla tedy 6 měsíců pro každý subjekt.

Průměrná dávka podaná za jeden měsíc byla 502,1 mg/kg tělesné hmotnosti při podávání pomocí pumpy a 475,0 mg/kg tělesné hmotnosti při podávání pomocí stříkačky. Během sekvence léčby s pumpou bylo dosaženo setrvalých minimálních hladin IgG s průměrnými koncentracemi 9,7 g/l a při podávání léčby stříkačkou bylo dosaženo průměrných koncentrací IgG 9,4 g/l. Subjekty v průměru dostaly 12,4 infuzí přípravku Gammanorm za tříměsíční období léčby během sekvence s pumpou a 34,8 infuzí za tříměsíční období léčby, když byl Gammanorm podáván pomocí stříkačky.

Pediatrická populace

S přípravkem Gammanorm nebyly prováděny žádné specifické studie v pediatrické populaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podávání přípravku Gammanorm jsou nejvyšší hladiny v séru dosaženy za 4–6 dní.

Výsledky klinických studií ukazují, že průměrné hladiny mohou být udržovány podáváním 100mg/kg týdně.

Při intramuskulárním podávání je lidský normální imunoglobulin biologicky dostupný v krvi

příjemce po 2-3 dnech.

IgG a IgG komplexy jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

Pediatrická populace

S přípravkem Gammanorm nebyly prováděny žádné specifické studie v pediatrické populaci.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné relevantní údaje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin, chlorid sodný, natrium-acetát, polysorbát 80 a voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k chybějícím studiím kompatibility, léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Přípravek se musí spotřebovat okamžitě po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2°C-8°C). Nezmrazujte. Uchovávejte lahvičku v krabičce.

Během doby použitelnosti, může být přípravek uchováván po dobu 1 měsíce při teplotě do 25°C, aniž by byl během této doby znovu uložen do chladničky, nebude-li použit, musí být po této době odborně znehodnocen.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6 ml, 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml nebo 48 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (bromobutylová pryž) –velikost balení 1,10 nebo 20.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek je třeba před použitím ohřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Roztok má být čirý nebo slabě zakalený a bezbarvý nebo bledožlutý či světle hnědý. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/487/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.12.2005
Datum posledního prodloužení registrace: 4.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2018