

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yimmugo 100 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 ml vsebuje:

100 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina (čistost vsaj 96 % IgG)

Ena viala s 50 ml vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala s 100 ml vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 200 ml vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG1 62 %

IgG2 32 %

IgG3 4 %

IgG4 1 %

Največja vsebnost IgA je 500 mikrogramov/ml.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena.

Zdravilo Yimmugo ima pH vrednost 4,4–5,2 in osmolalnost 280–380 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let) pri:

- sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID – primary immunodeficiency) z zmanjšano zmogljivostjo tvorbe protiteles;
- sekundarnih imunskih pomanjkljivosti (SID – secondary immunodeficiencies) pri bolnikih s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem in z **dokazano nezmožnostjo tvorbe specifičnih protiteles (PSAF – proven specific antibody failure)*** ali serumsko ravno IgG < 4 g/l.

* PSAF = nezmožnost doseganja vsaj 2-kratnega povečanja titra protiteles IgG proti pnevmokoknim polisaharidnim in polipeptidnim antigenskim cepivom

Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let) pri:

- primarni imunski trombocitopeniji (ITP – primary immune thrombocytopenia) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev ali pred kirurškim posegom za korekcijo števila trombocitov;
- Guillain-Barréjevem sindromu;
- Kawasakijski bolezni (pri sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2);
- kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy);
- multifokalni motorični nevropatiji (MMN - multifocal motor neuropathy).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z i.v. Ig je treba uvesti in spremljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni imunskega sistema.

Odmerjanje

Odmerek in shema odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Odmerek bo morda treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na podlagi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso.

Naslednje sheme odmerjanja so podane kot smernice.

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

S shemo odmerjanja je treba doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) vsaj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za starostno populacijo. Za vzpostavitev ravnovesja (ravni IgG v stanju dinamičnega ravnovesja) je potrebnih od 3 do 6 mesecev od začetka zdravljenja. Priporočeni začetni odmerek je 0,4-0,8 g/kg, ki se ga da enkrat, temu pa sledi odmerek vsaj 0,2 g/kg vsake 3 do 4 tedne.

Odmerek, ki je potreben za doseganje najnižje ravni IgG 6 g/l, je v razponu 0,2-0,8 g/kg/mesec. Interval odmerjanja po vzpostavitvi dinamičnega ravnovesja je od 3 do 4 tedne.

Najnižje ravni IgG je treba meriti in ocenjevati v povezavi s pojavnostjo okužbe. Da bi zmanjšali pogostnost bakterijskih okužb, bo morda treba povečati odmerek, da bi dosegli višje najnižje ravni.

Nadomestno zdravljenje pri sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (kot so opredeljene v poglavju 4.1)

Priporočeni odmerek je 0,2-0,4 g/kg vsake tri do štiri tedne.

Najnižje ravni IgG je treba meriti in ocenjevati v povezavi s pojavnostjo okužb. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, da se doseže optimalna zaščita pred okužbami. Pri bolnikih z vztrajno okužbo bo morda treba povečati odmerek; pri bolnikih brez okužbe, je mogoče razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Imunomodulacija pri:

Primarna imunska trombocitopenija

Na voljo sta 2 možna režima zdravljenja:

- 0,8-1 g/kg prvi dan; ta odmerek se lahko ponovi enkrat v 3 dneh
- 0,4 g/kg na dan; v obdobju 2–5 dni

Zdravljenje se lahko ponovi, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain-Barréjev sindrom

0,4 g/kg/dan; 5 dni (možna ponovitev odmerjanja v primeru ponovitve bolezni).

Kawasakijska bolezen

2,0 g/kg je treba dati kot enkratni odmerek. Bolnike je treba sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljen na več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerki: 1 g/kg, razdeljen v več odmerkov v obdobju 1-2 zaporednih dni vsake 3 tedne. Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, se lahko zdravnik na osnovi odziva bolnika in vzdrževalnega odziva odloči za možnost dolgotrajnega zdravljenja. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni pri posamezniku.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljen na več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsake 2 do 4 tedne ali 2 g/kg vsake 4 do 8 tednov.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, se lahko zdravnik na osnovi odziva bolnika in vzdrževalnega odziva odloči za možnost dolgotrajnega zdravljenja. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni pri posamezniku.

Priporočila za odmerjanje so povzeta v spodnji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
<u>Nadomestno zdravljenje:</u>		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4-0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2-0,8 g/kg	vsake 3-4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot so opredeljene v poglavju 4.1)	0,2-0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8-1 g/kg ali 0,4 g/kg/dan	1. dan, možna ponovitev enkrat v 3 dneh 2-5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg	v enem odmerku ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljen na več odmerkov v obdobju 2-5 dni vsake 3 tedne, razdeljen na več odmerkov v obdobju 1-2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljen na več odmerkov v obdobju 2-5 zaporednih dni vsake 2-4 tedne ali vsakih 4–8 tednov, razdeljen na več odmerkov v obdobju 2-5 dni

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) je enako kot pri odraslih, saj se odmerjanje za vsako indikacijo določi glede na telesno maso in prilagodi glede na klinični izid zgoraj navedenih stanj.

Okvara jeter

Ni dokazov, da je potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično pomembna; glejte poglavje 4.4.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično pomembna; glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Yimmugo je treba infundirati intravensko z začetno hitrostjo največ 0,3 ml/kg/h v 30 minutah. Glejte poglavje 4.4. V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Če bolnik infuzijo dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja pri prvi infuziji postopoma poveča na največ 2 ml/kg/h. Pri nadaljnjih infuzijah, če jih dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja postopoma poveča na največ 6 ml/kg/h.

Nadomestno zdravljenje:

Pri bolnikih, ki so dobro prenašali hitrost infundiranja 6 ml/kg/h, se lahko hitrost postopoma poveča na največ 8 ml/kg/h.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (humane imunoglobuline) ali katero koli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1).
- Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravila, ki vsebujejo IgA, povzroči anafilaksijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi

Morebitnim zapletom se je pogosto mogoče izogniti tako, da se zagotovi, da:

- bolniki niso preobčutljivi na humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo na začetku dajete počasi (0,3 ml/kg/h, kar ustreza 0,005 ml/kg/min);
- se bolnike skrbno spremlja ves čas trajanja infuzije glede morebitnih simptomov. Zlasti bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, ki so prešli z drugega i.v. Ig zdravila, ali tiste, pri katerih je od zadnje infuzije minilo več časa, je treba spremljati med prvo infuzijo in prvo uro po prvi infuziji, v nadzorovanem zdravstvenem okolju, da bi odkrili znake morebitnih neželenih učinkov in zagotovili takojšnje nujno zdravljenje, če se pojavijo težave. Vse druge bolnike je treba spremljati vsaj 20 minut po dajanju zdravila.

Pri vseh bolnikih uporaba i.v. Ig zahteva:

- zadostno hidracijo pred začetkom infundiranja i.v. Ig;
- spremljanje izločanja urina;
- spremljanje serumskih ravni kreatinina;
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka.

Reakcija, povezana z infuzijo

Določeni neželeni učinki (npr. glavobol, vročinski oblivi, mrzlica, mialgija, sopenje, tahikardija, bolečine v križu, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja, navedene v poglavju 4.2, je treba natančno upoštevati. Bolnike je treba ves čas infundiranja skrbno spremljati in jih natančno opazovati glede morebitnih simptomov.

Neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih prehoda na drugo zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom ali če je od prejšnje infuzije minilo precej časa,
- pri bolnikih z nezdravljeno okužbo ali tistih s kroničnim vnetjem.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksija se lahko razvije pri bolnikih:

- z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesa proti IgA,
- ki so dobro prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

V primeru šoka je treba uvesti standardno medicinsko zdravljenje šoka.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med dajanjem i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoke venske tromboze, za katere se domneva, da so povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulinov pri bolnikih s tveganjem. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri debelih bolnikih in bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, diabetes mellitus in žilne bolezni ali trombotične epizode v anamnezi, bolniki s pridobljenimi ali podedovanimi trombofilnimi motnjami, dolgotrajno imobilizirani bolniki, bolniki s hudo hipovolemijo in bolniki z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi).

Pri bolnikih s tveganjem za trombembolične neželene učinke je treba zdravila z i.v. Ig dajati z najmanjšo možno hitrostjo infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so ugotovili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, diabetes mellitus, hipovolemija, prekomerna telesna masa, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali starost nad 65 let.

Zlasti pri bolnikih, pri katerih se oceni, da imajo potencialno večje tveganje za akutno odpoved ledvic, je treba pred infuzijo i.v. Ig in nato v ustreznih presledkih ocenjevati ledvične parametre. Pri bolnikih s tveganjem za akutno odpoved ledvic je treba zdravila z i.v. Ig dajati z najmanjšo možno hitrostjo infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru okvare ledvic je treba razmisliti o ukinitvi i.v. Ig.

Čeprav so bila poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni odpovedi ledvic povezana z uporabo številnih odobrenih i.v. Ig zdravil, ki vsebujejo različne pomožne snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, pa je nesorazmerno velik delež skupnega števila poročil zadeval zdravila, ki vsebujejo saharozo kot stabilizator. Pri bolnikih z dejavniki tveganja se lahko razmisli o uporabi i.v. Ig zdravil, ki ne vsebujejo teh pomožnih snovi. Zdravilo Yimmugo ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - aseptic meningitis syndrome)

Poročali so, da se v povezavi z i.v. Ig zdravljenjem pojavlja AMS. Sindrom se običajno začne v nekaj urah do 2 dni po i.v. Ig zdravljenju. Rezultati preiskav cerebrospinalne tekočine (CSF – cerebrospinal fluid) so

pogosto pozitivni s pleocitozo do več tisoč celic na mm³, pretežno iz vrste granulocitov, in povišanimi ravnmi beljakovin do več sto mg/dl.

AMS se lahko pogosteje pojavi v povezavi z velikimi odmerki i.v. Ig zdravljenja (2 g/kg).

Pri bolnikih s tovrstnimi znaki in simptomi je treba opraviti temeljit nevrološki pregled, vključno s preiskavami CSF, da se izključijo drugi vzroki meningitisa.

Ukinitev zdravljenja z i.v. Ig je povzročila remisijo AMS v nekaj dneh brez posledic.

Hemolitična anemija

i.v. Ig zdravlila lahko vsebujejo protitelesa krvnih skupin, ki lahko delujejo kot hemolizini in sprožijo vezavo imunoglobulinov na rdeče krvne celice (RBC – red blood cells) *in vivo*, kar povzroči pozitivno neposredno antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in redko hemolizo. Hemolitična anemija se lahko pojavi po zdravljenju z i.v. Ig zaradi povečane sekvestracije eritrocitov. Bolnike, ki prejemajo i.v. Ig, je treba spremljati glede pojava kliničnih znakov in simptomov hemolize. (Glejte poglavje 4.8.)

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, včasih hudih. Navadno se to pojavi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7 do 14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI – transfusion-related acute lung injury)

Pri bolnikih, ki so prejemali i.v. Ig, so poročali o nekaj primerih akutnega nekardiogenega pljučnega edema [s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se običajno razvijejo med transfuzijo ali v 6 urah po njej, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede pljučnih neželenih učinkov in v primeru pojava le-teh infundiranje i.v. Ig takoj prekiniti. TRALI je potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulina lahko prehodno povečanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasivni prenos protiteles proti antigenom eritrocitov npr. A, B in D, lahko moti nekatere serološke teste za protitelesa proti rdečim krvnim celicam, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejanje posameznih donacij in zbirov plazme na specifične označevalce okužbe ter vključitev učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali porajajoče se viruse in druge patogene.

Uvedeni ukrepi veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunске pomanjkljivosti (HIV – human immunodeficiency virus), virus hepatitisa B (HBV – hepatitis B virus) in virus hepatitisa C (HCV – hepatitis C virus), ter za virus hepatitisa A brez ovojnice (HAV – hepatitis A virus) in parvovirus B19.

Klinične izkušnje glede odsotnosti prenosa virusa hepatitisa A ali parvovirusa B19 z imunoglobulini so spodbudne, domneva pa se tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Pediatrična populacija

Posebna opozorila in previdnostne ukrepe, navedene za odrasle, je treba upoštevati tudi za pediatrično populacijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslajljena virusna cepiva

Uporaba imunoglobulina lahko oslabi učinkovitost živih oslajljenih virusnih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, za obdobje najmanj 6 tednov in do 3 mesece. Po dajanju tega zdravila morajo preteči 3 meseci pred cepljenjem z živimi oslajljenimi virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko zmanjšanje učinkovitosti traja do enega leta. Zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti stanje protiteles.

Diuretiki Henlejeve zanke

Sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke se je treba izogibati.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da se ista interakcija, ki je navedena za odrasle, lahko pojavi pri pediatrični populaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena v kontroliranih kliničnih preskušanjih, zato je pri uporabi pri nosečnicah potrebna previdnost. Dokazano je bilo, da i.v. Ig zdravila prehajajo skozi placentno, še zlasti v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod in novorojenčka.

Dojenje

Varnost tega zdravila za uporabo med dojenjem ni bila ugotovljena v kontroliranih kliničnih preskušanjih, zato je pri uporabi pri doječih materah potrebna previdnost. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Negativnih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da škodljivih učinkov na plodnost ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yimmugo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, morajo počakati, da ti izzvenijo, preden začnejo voziti ali upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki jih povzročajo humani polispecifični imunoglobulini, vključujejo (po upadajoči pogostnosti) (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotico, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artralgijsko, nizek krvni tlak in zmerno bolečino v križu;
- reverzibilne hemolitične reakcije, še posebej pri bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB, ter (redko) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija;
- (redko) nenaden upad krvnega tlaka in v osamljenih primerih anafilaktični šok, celo kadar bolnik ni kazal preobčutljivosti pri predhodnih infuzijah;
- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom – neznana pogostnost);
- (zelo redko) trombembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoke venske tromboze;
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa;
- primere zvišane ravni kreatinina v serumu in/ali akutne odpovedi ledvic;
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI);

Za informacije o varnosti v zvezi s prenosljivimi povzročitelji glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica je v skladu s klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA (SOC in raven prednostnega izraza).

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov zdravila (ADR – adverse drug reaction) v kliničnih študijah z zdravilom Yimmugo, indikaciji PID in ITP (Pogostnosti so izračunane iz števila zdravljenih bolnikov [$n = 101$] in števila danih infuzij [$n = 1038$].)

Organski sistem po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek (prednostni izraz [PT – preferred term] po MedDRA)	Pogostnost na bolnika ($n = 101$)	Pogostnost na infuzijo ($n = 1038$)
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti	pogosti
	omotica	pogosti	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti	občasni
	mrzlica	pogosti	občasni
	pireksija	pogosti	občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	pogosti	občasni
	bolečine v ustih	pogosti	občasni
Preiskave	zvišan krvni tlak	pogosti	občasni
	pozitiven Coombsov test/pozitiven neposreden Coombsov test	pogosti	občasni
Bolezni kože in podkožja	kožna reakcija	pogosti	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	pogosti	občasni
	bolečine v udih	pogosti	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	občasni
	orofaringealna bolečina	pogosti	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija	pogosti	občasni
	(intravaskularna) hemoliza	pogosti	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti	občasni
	tinitus	pogosti	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	pogosti	občasni
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti	pogosti	občasni
Žilne bolezni	vročinski oblivi	pogosti	občasni

Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo Yimmugo, so v pričakovanem profilu za humane polispecifične imunoglobuline.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri pediatrični populaciji enake kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči preobremenitev s tekočino in hiperviskoznost, zlasti pri bolnikih s tveganjem, vključno z dojenčki, starejšimi bolniki ali bolniki s srčno ali ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: imunoglobulini, polispecifični humani imunoglobulini za intravaskularno aplikacijo, oznaka ATC: J06BA02

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem okužb.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Običajno se pripravlja iz zbirov plazme od najmanj 1000 darovalcev. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je zelo podobna porazdelitvi v nativni človeški plazmi. Ustrezni odmerki tega zdravila lahko povrnejo nenormalno nizke ravni imunoglobulinov G v normalno območje.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, ki niso nadomestno zdravljenje, ni v celoti pojasnjen, vendar vključuje imunomodulatorne učinke.

Klinična učinkovitost in varnost

PID

V odprtem, prospektivnem, multicentričnem, mednarodnem kliničnem preskušanju so pri 67 preiskovancih (vključno z 12 otroki in 6 mladostniki) raziskovali klinično učinkovitost, varnost in farmakokinetične lastnosti zdravila Yimmugo kot nadomestnega zdravljenja pri bolnikih s PID. Preiskovanci so prejeli odmerke med 200 mg in 800 mg na kg telesne mase (tm) vsake 3 ali 4 tedne v obdobju zdravljenja približno 12 mesecev. Začetni odmerek in interval odmerjanja sta bila skladna s preiskovančevim zdravljenjem z i.v. Ig pred študijo. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo število resnih bakterijskih okužb na preiskovanca na leto. Sekundarne spremenljivke učinkovitosti so vključevale pojav kakršne koli okužbe katere koli vrste ali resnosti, čas do razrešitve okužb, uporabo antibiotikov, število dni odsotnosti z dela/iz šole, število in dneve hospitalizacij ter število epizod zvišane telesne temperature. En odrasli preiskovanec je imel en dogodek, ki je bil opredeljen kot akutna resna bakterijska okužba (SBI – serious bacterial infection), kar je privedlo do neprilagojene stopnje SBI 0,01 na preiskovanca na leto. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so potrdili učinkovitost pri preiskovancih s PID v vseh različnih ocenjenih starostnih skupinah. Povprečne in mediane najnižje ravni skupnega IgG so ostale skoraj nespremenjene skozi celotno preskušanje v obeh skupinah odmerjanja in so ostale precej nad ciljno minimalno najnižjo vrednostjo 5–6 g/l.

Med preskušanjem niso opazili smrtnih neželenih učinkov. Dva z zdravljenjem povezana resna neželena učinka pri odraslih preiskovancih sta bila ocenjena kot povezana z zdravilom Yimmugo (anafilaktična reakcija, poslabšanje nevtropenije). Najpogostejša neželena učinka, povezana z infuzijo sta bila glavobol

(13,4 %) in utrujenost (4,5 %). Noben neželeni učinek, ki ni bil povezan z infuzijo, ni bil ocenjen kot povezan s preučevanim zdravilom.

ITP

V odprtem, prospektivnem, randomiziranem, multicentričnem, mednarodnem preskušanju so učinkovitost in varnost zdravila Yimmugo raziskovali pri 34 odraslih preiskovancih z ITP. Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za prejemanje zdravila Yimmugo v skupnem odmerku 2 g/kg telesne mase, ki so ga prejeli bodisi kot dva odmerka 1 g/kg telesne mase na dan 2 zaporedna dneva bodisi kot odmerek 0,4 g/kg telesne mase na dan 5 zaporednih dni (tj. skupni odmerek 2 g/kg telesne mase na cikel zdravljenja). 18 od 34 preiskovancev (52,9 %) je doseglo odziv, opredeljen kot število trombocitov $\geq 30 \times 10^9/l$ in vsaj 2-kratno povečanje izhodiščnega števila, potrjeno ob vsaj 2 ločenih priložnostih v razmaku vsaj 7 dni, ter odsotnost krvavitve. 18 od vseh 19 preiskovancev z izhodiščnim številom trombocitov $< 20 \times 10^9/l$ je v 7 dneh po prvi infuziji doseglo povečanje števila trombocitov na vsaj $50 \times 10^9/l$, kar predstavlja 94,7-odstotno stopnjo odziva. Poleg tega so opazovali največje število trombocitov, čas do doseganja števila trombocitov vsaj $30 \times 10^9/l$, trajanje tega odziva (tj. število dni, ko je število trombocitov ostalo večje od $30 \times 10^9/l$) ter regresijo krvavitve pri preiskovancih, ki so imeli krvavitve ob izhodišču. Med skupinami, ki sta se zdravili 2 dni in 5 dni, ni bilo klinično pomembnih razlik. Po dajanju zdravila Yimmugo je povprečno število trombocitov sčasoma pokazalo vzorec, značilen za zdravljenje z i. v. Ig (tj. neprekinjeno naraščanje od izhodišča do 8. dne, ki mu je sledilo zmanjšanje).

Med preskušanjem niso opazili smrtnih neželenih učinkov in z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov. Najpogostejša neželena učinka, ki nista bila resna, sta bila glavobol in (intravaskularna) hemoliza; oba s pogostnostjo 14,7 %, kar pomeni po 5 preiskovancev. Najpogostejši neželeni učinek, povezan z infuzijo, je bil glavobol (14,7 % vseh preiskovancev). Neželeni učinki, ki niso bili povezani z infuzijo, so se pojavili pri 14,7 % preiskovancev: hemoliza (8,8 %), intravaskularna hemoliza (2,9 %) in pozitiven Coombsov test (2,9 %).

Pediatrična populacija

Splošno razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yimmugo pri preiskovancih s PID je bilo v vseh ocenjenih starostnih skupinah ugodno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je po intravenskem dajanju takoj in v celoti biološko razpoložljiv v krvnem obtoku prejemnika.

Porazdelitev

Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilnimi tekočinami; po približno 3-5 dnevih se vzpostavi ravnovesje med znotrajžilnim in zunajžilnim prostorom.

Izločanje

Razpolovni čas se lahko razlikuje od bolnika do bolnika. Farmakokinetični parametri za zdravilo Yimmugo so bili določili v kliničnem preskušanju pri 55 bolnikih s PID. V tem preskušanju je bil povprečni razpolovni čas 24,2–31,1 dneva, odvisno od sheme zdravljenja (glejte preglednico spodaj).

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Farmakokinetični parametri zdravila Yimmugo pri bolnikih s PID

	Q3W shema			Q4W shema		
	n	Povprečje (SD)	gPovprečje (KV [%])	n	Povprečje (SD)	gPovprečje (KV [%])
C _{max} (g/l)	10	30,0 (7,65)	29,1 (27,6)	45	26,5 (6,08)	25,9 (22,4)
t _{max} (dan)*	10	0,22 (0,06–0,28)		45	0,20 (0,06–7,03)	
AUC _{tau} (dan × g/l)	10	374,3 (110,69)	358,8 (32,0)	42	398,5 (99,27)	388,0 (23,2)
t _{1/2} (dan)	7	24,2 (5,899)	N/D	25	31,1 (12,899)	N/D

*Za t_{max} so prikazane mediane vrednosti (minimum-maksimum).

Okrajšave: AUC_{tau} = površina pod krivuljo koncentracija-čas, izračunana od začetka do konca intervala odmerjanja; C_{max} = največja koncentracija v serumu; KV = koeficient variacije; gPovprečje = geometrično povprečje; N = skupno število preiskovancev; n = število preiskovancev s podatki; N/D = ni določeno; Q3W = 3-tedenska (shema); Q4W = 4-tedenska (shema); SD = standardna deviacija; $t_{1/2}$ = končni razpolovni čas izločanja; t_{max} = čas do največje koncentracije v serumu

Pediatrična populacija

Razlik v farmakokinetičnih parametrih med odraslimi in pediatričnimi bolniki s PID niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so normalne sestavine človeškega telesa.

Preskušanje toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študije embrio-fetalne toksičnosti niso izvedljive zaradi spodbujanja nastanka protiteles in motenj, povezanih s temi protitelesi. Učinka zdravila na imunski sistem novorojenčkov niso raziskovali.

Ker klinične izkušnje ne kažejo na tumorogene in mutagene učinke imunoglobulinov, eksperimentalne študije, zlasti na heterolognih vrstah, niso potrebne.

Na podganah je bila izvedena študija toksičnosti enkratnega odmerka, vključno z varnostnimi farmakološkimi končnimi točkami. Pod pogoji te študije enkratna intravenska infuzija zdravila Yimmugo ni bila povezana z nobenimi neželenimi ugotovitvami.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin, polisorbat 80, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili niti z drugimi i.v. Ig zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje, ki ni daljše od 6 mesecev. Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga ne smete več vračati v hladilnik. Na škatlo zdravila zabeležite začetek shranjevanja zdravila pri sobni temperaturi. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju se priporoča takojšnja uporaba.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje pri sobni temperaturi glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne steklene vial (steklo tipa II), zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjene z aluminijasto-plastično »flip off« zaporko.

Pakiranje z 1 vialo s 50 ml, 100 ml ali 200 ml raztopine.
Pakiranje s 3 vialami s 100 ml ali 200 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je treba pred uporabo ogreti na sobno ali telesno temperaturo.
Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Nemčija
Tel.: (49) 6103 801 0
Faks: (49) 6103 801 150
E-pošta: mail@biotest.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03176/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 1. 2025