

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Panzyga 100 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (IVIg)

Jeden ml roztoku obsahuje:

immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum.....100 mg

(čistota nejméně 95 % IgG)

Jedna injekční lahvička (10 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 1 g

Jedna injekční lahvička (25 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 2,5 g

Jedna lahvička (50 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 5 g

Jedna lahvička (60 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 6 g

Jedna lahvička (100 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 10 g

Jedna lahvička (200 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 20 g

Jedna lahvička (300 ml) obsahuje: immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 30 g

Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ 65 %

IgG₂ 28 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 4 %

Minimální hladina IgG protilátek proti spalničkám je 9 IU/ml.

Maximální obsah IgA je 300 mikrogramů/ml

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 69 mg sodíku v jedné injekční lahvičce o objemu 100 ml, což odpovídá 3,45 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Roztok je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý až nažloutlý o pH 4,5-5,0, osmolalita je ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Syndromy primární imunodeficiency (PID) se sníženou tvorbou protilátek.
- Sekundární imunodeficiency (SID) u pacientů se závažnými nebo opakovanými infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buď prokázaným selháním specifických protilátek (proven specific antibody failure, PSAF)* nebo hladinou IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG v odezvě na pneumokokovou polysacharidovou a polypeptidovou antigenovou vakcínu

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček u vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let), u kterých je aktivní imunizace kontraindikována nebo se nedoporučuje.

Rovněž je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se intravenózního podání lidského imunoglobulinu při preexpoziční a postexpoziční profylaxi spalniček a aktivní imunizaci.

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

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickými výkony k úpravě počtu trombocytů
- Guillain-Barré syndrom
- Kawasakiho nemoc (v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou; viz 4.2)
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)
- Multifokální motorická neuropatie (MMN)

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie IVIg má být zahájena a sledována pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou poruch imunitního systému.

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávkování může být individuální pro každého pacienta v závislosti na klinické odezvě. Dávku vycházející z tělesné hmotnosti může být potřeba upravit u pacientů s podváhou nebo nadváhou. U pacientů s nadváhou dávka má vycházet z fyziologické standardní tělesné hmotnosti.

Níže uvedené režimy dávkování slouží jako vodítko.

Substituční léčba u syndromů primární imunodeficiency

Dávkování je třeba upravit tak, aby hladina IgG (stanoveno před další infuzí) dosáhla hodnoty alespoň 6 g/l nebo byla v normálním referenčním rozmezí pro daný věk populace. Dosažení rovnovážného stavu (hladina IgG v ustáleném stavu) trvá 3-6 měsíců od zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4–0,8 g/kg podána jednorázově a dále alespoň 0,2 g/kg každé 3–4 týdny.

K dosažení minimální hladiny 6 g/l je třeba podávat 0,2–0,8 g/kg/měsíc. Po dosažení rovnovážného stavu se interval mezi dávkami pohybuje od 3 do 4 týdnů.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Za účelem snížení míry bakteriálních infekcí může být nutné zvýšit dávkování a zvýšit minimální hladiny.

Substituční léčba u sekundární imunodeficiency (podle definice v 4.1.)

Doporučená dávka je 0,2-0,4 g/kg každé 3-4 týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Dávka má být

podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; může ji být třeba zvýšit u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, pokud je pacient setrvale bez infekce.

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

Postexpoziční profylaxe

Pokud byl vnímavý pacient vystaven viru spalniček, dávka 0,4 g/kg podaná co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice, by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů. Po 2 týdnech má být sérová hladina zkontrolována a zdokumentována. K udržení sérové hladiny protilátek > 240 mIU/ml může být nutná další dávka 0,4 g/kg, která se případně jednou za 2 týdny zopakuje.

Pokud byl pacient s PID/SID vystaven viru spalniček a pravidelně dostává infuze IVIg, je třeba zvážit podání další dávky IVIg co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice. Dávka 0,4 g/kg by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů.

Preexpoziční profylaxe

Pokud pacientovi s PID/SID hrozí budoucí expozice viru spalniček a dostává udržovací dávku IVIg nižší než 0,53 g/kg každé 3-4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na 0,53 g/kg. To by mělo zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček ve výši > 240 mIU/ml po dobu nejméně 22 dnů po infuzi.

Imunomodulace u:

Primární imunitní trombocytopenie

Jsou možné dva alternativní režimy léčby:

- 0,8-1 g/kg 1. den léčby; tuto dávku je možné opakovat jednou za tři dny
- 0,4 g/kg každý den po dobu 2-5 dnů. Léčbu je možno opakovat, dojde-li k relapsu.

Guillain-Barrého syndromu

0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů (dávkování lze opakovat, dojde-li k relapsu).

Kawasakiho nemoci

2,0 g/kg má být podáváno v jednorázové dávce. Pacienti mají současně dostávat kyselinu acetylsalicylovou.

Chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)

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

Udržovací dávky:

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

V každém cyklu je třeba vyhodnotit léčebný účinek; pokud není žádný léčebný účinek patrný po 6 měsících, léčba má být ukončena.

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

Multifokální motorické neuropatie (MMN)

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

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů.

V každém cyklu je třeba vyhodnotit léčebný účinek; pokud není žádný léčebný účinek patrný po 6 měsících, léčba má být ukončena.

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

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

| Indikace | Dávka | Frekvence podání |
|--|--|--|
| Substituční léčba | | |
| Syndromy primární imunodeficiency | Počáteční dávka: 0,4-0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2-0,8 g/kg | každé 3-4 týdny |
| Sekundární imunodeficiency (podle definice v 4.1.) | 0,2-0,4 g/kg | každé 3-4 týdny |
| Preexpoziciční a postexpoziciční profylaxe spalniček | | |
| Postexpoziciční profylaxe u vnímavých pacientů | 0,4 g/kg | Co nejdříve během 6 dnů, případně opakovat jednou za 2 týdny k udržení sérové hladiny protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml |
| Postexpoziciční profylaxe u PID/SID pacientů | 0,4 g/kg | Navíc k udržovací terapii, podává se jako další dávka do 6 dnů od expozice |
| Preexpoziciční profylaxe u PID/SID pacientů | 0,53 g/kg | Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3-4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na alespoň 0,53 g/kg |
| Imunomodulace | | |
| Primární imunitní trombocytopenie | 0,8-1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den | 1. den, možno opakovat jednou během 3 dnů po dobu 2-5 dnů |
| Guillain-Barré syndrom | 0,4 g/kg/den | po dobu 5 dnů |
| Kawasakiho nemoc | 2 g/kg | v jedné dávce současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové |
| Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) | Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg | v rozdělených dávkách v průběhu 2-5 dnů každé 3 týdny v rozdělených dávkách v průběhu 1-2 dnů |
| Multifokální motorická neuropatie (MMN) | Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg | v rozdělených dávkách po dobu 2-5 po sobě jdoucích dnů každé 2-4 týdny nebo každých 4-8 týdnů v rozdělených dávkách v průběhu 2-5 dnů |

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let věku) se neliší od dávkování u dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno tělesnou hmotností a musí se upravit podle klinických výsledků u výše zmíněných stavů.

Porucha funkce jater

Není k dispozici žádný důkaz, který by vyžadoval úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávky, pokud to není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Starší pacienti

Žádná úprava dávky, pokud to není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Normální lidský imunoglobulin má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 0,6 ml/kg/h po dobu 30 minut. Viz bod 4.4. V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost podávání, nebo zastavit infuze. V případě, že je přípravek dobře snášen, lze zvýšit rychlost podání postupně na maximálně 4,8 ml/kg/h.

U pacientů s PID, kteří dobře snášejí rychlost infuze 4,8 ml/kg/h lze rychlost dále postupně zvyšovat až na maximálně 8,4 ml/kg/h.

K infúzování přípravku zbývajícího v hadičce infuzní soupravy na konci infuze lze hadičku propláchnout buď 0,9% fyziologickým roztokem, nebo 5% roztokem dextrózy.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti se selektivním deficitem IgA, u kterých se vytvořily protilátky proti IgA, protože podávání přípravku obsahujícího IgA může mít za následek anafylaxi.

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.

Opatření pro použití

Případným komplikacím lze často předejít, když zajistíte, že pacienti:

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin pomalým počátečním podáváním přípravku (0,6-1,2 ml/kg/h);
- jsou pečlivě sledováni s ohledem na jakékoli symptomy po celou dobu infuze. Zvláště pacienti, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, pacienti, kteří přešli z alternativního přípravku IVIg, nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval. Tito pacienti mají být monitorováni během první infuze a první hodinu po první infuzi v kontrolovaném zdravotnickém prostředí, aby bylo možné vysledovat případné známky nežádoucích účinků a zajistit, že může být okamžitě nasazena urgentní léčba, pokud by nastaly problémy. Všichni ostatní pacienti mají být sledováni po dobu alespoň 20 minut po podání.

U všech pacientů podání přípravku IVIg vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem infuze IVIg
- sledování diurézy
- sledování hladin kreatininu v séru

- zamezení současného použití kličkových diuretik (viz 4.5).

V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost infuze, nebo zastavit infuze. Léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Reakce související s infuzí

Některé nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, zrudnutí, třesavka, myalgie, sípot, tachykardie, bolest v dolní části zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí infuze. Musí být pečlivě dodržena doporučená rychlost podávání infuze popsána v bodě 4.2. Během infuze je nutno pacienty důkladně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoliv symptomů.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo, ve vzácných případech, když je přípravek s normálním lidským imunoglobulinem vyměněn za jiný nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval.
- u pacientů s neléčenou infekcí nebo základním chronickým zánětem

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů

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

V případě šoku má být zaveden standardní lékařský postup pro jeho léčbu.

Tromboembolizace

Existuje klinický důkaz spojitosti mezi podáním IVIg a tromboembolickými příhodami, např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou, plicní embolií a hlubokými žilními trombózami, které pravděpodobně souvisí s relativním zvýšením krevní viskozity následkem vyššího přívodu imunoglobulinu u rizikových pacientů. Při předepisování intravenózně podávaných imunoglobulinů a jejich podávání infuzí u obězních pacientů a pacientů s již preexistujícími rizikovými faktory trombotických příhod (jako jsou pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a vaskulární onemocnění nebo trombotické epizody v anamnéze, pacienti se získanými či zděděnými trombofilickými poruchami, pacienti s prodlouženými dobami imobilizace, pacienti s hypovolemií závažného stupně a pacienti s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve) je třeba postupovat opatrně.

U pacientů s rizikem tromboembolických nežádoucích účinků má být infuze přípravků IVIg podávána co nejmenší rychlostí a v minimální možné dávce.

Akutní renální selhání

U pacientů léčených intravenózními imunoglobuliny byly hlášeny případy akutního renálního selhání. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, např. předcházející renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolemie, nadváha, současné podávání nefrotoxických léčivých přípravků nebo věk nad 65 let.

Před infuzí přípravků IVIg mají být vyhodnoceny renální parametry, a to zejména u pacientů, u nichž se má za to, že u nich je potenciálně zvýšené riziko rozvoje akutního renálního selhání, a dále ve vhodných intervalech. U pacientů s rizikem akutního renálního selhání má být infuze přípravků IVIg podávána co nejmenší rychlostí a v nejnížší možné dávce. V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušování podávání IVIg.

Hlášení renální dysfunkce a akutního renálního selhání byla spojena s použitím mnoha licencovaných přípravků IVIg obsahujících různé pomocné látky jako sacharózu, glukózu a maltózu, přičemž přípravky obsahující jako stabilizátor sacharózu byly příčinou disproporčního podílu z celkového počtu. U rizikových pacientů může být zváženo použití přípravků IVIg neobsahujících tyto pomocné látky. Přípravek Panzyga neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až do 2 dnů po zahájení léčby IVIg. Vyšetření mozkomíšního moku (CSF) často vykazuje pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, zejména z granulocytárních řad, a zvýšené hladiny proteinů až na několik set mg/dl.

AMS se může vyskytovat častěji v případě léčby IVIg za použití vysokých dávek (2 g/kg).

U pacientů, kteří vykazují tyto známky a příznaky, má být k vyloučení jiných příčin meningitidy provedeno důkladné neurologické vyšetření včetně vyšetření mozkomíšního moku.

Přerušení léčby IVIg mělo během několika dní za následek vymizení příznaků AMS bez dalších následků.

Hemolytická anemie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a způsobit navázání imunoglobulinu na erytrocyty (RBC) *in vivo*, a způsobit tak přímou antiglobulinovou reakci (Coombsův test) a vzácně hemolýzu. Sekundárně k léčbě IVIg se může rozvinout hemolytická anemie kvůli snazší sekvestraci RBC. U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a příznaky hemolýzy (viz bod 4.8.).

Neutropenie/leukopenie

Po léčbě přípravky IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo epizody neutropenie, v některých případech závažné. Dochází k nim obvykle během několika hodin nebo dní po podání IVIg a do 7 až 14 dní spontánně odezní.

Akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)

Bylo hlášeno několik případů akutního nekardiogenního plicního edému [akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)] u pacientů, kteří dostávají IVIg. Pro TRALI je charakteristická těžká hypoxie, dyspnoe, tachypnoe, cyanóza, horečka a hypotenze. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během transfuze nebo do 6 hodin po ní, často během 1-2 hodin. Příjemci IVIg, proto musí být monitorováni na přítomnost plicních nežádoucích účinků a při jejich výskytu musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav, který vyžaduje bezodkladnou léčbu na jednotce intenzivní péče.

Interference se sérologickým testováním

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

Pasivní přenos protilátek proti erytrocytárním antigenům, například A, B, D, může ovlivnit některé sérologické testy na protilátky proti erytrocytům, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Přenosné látky

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Navzdory tomu, když se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. Totéž platí pro jakékoli neznámé nebo nově vznikající viry nebo jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je HIV, HBV a HCV, a u neobalených virů, jako je HAV a parvovirus B19.

Klinická zkušenost potvrdila absenci přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 imunoglobuliny a také se předpokládá, že obsah protilátek ve velké míře přispívá k obraně proti virům.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 69 mg sodíku v jedné injekční lahvičce o objemu 100 ml, což odpovídá 3,45 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé oslabené virové vakcíny

Po podání imunoglobulinu může dojít ke snížení účinnosti živých oslabených virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím, po dobu minimálně 6 týdnů až 3 měsíců. Po podání tohoto léčivého přípravku má očkování živými oslabenými virovými vakcínami proběhnout za 3 měsíce. U spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto mají být pacienti očkování proti spalničkám vyšetřeni na protilátky.

Kličková diuretika

Zamezte současnému používání kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak pro děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku během těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, proto má být přípravek těhotným ženám podáván jen s opatrností. U přípravku IVIg bylo prokázáno, že prochází placentou, a to vzrůstající měrou během třetího trimestru. Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že se neočekávají žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství, na plod ani na novorozence.

Kojení

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, proto má být přípravek u kojících matek podáván jen s opatrností. Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka. Neočekávají se žádné negativní účinky na kojené novorozence/děti.

Fertilita

Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že se neočekávají žádné škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Panzyga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, však musí před řízením a obsluhováním strojů počkat, než dokud neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

- třesavku, bolest hlavy, závratě, horečku, zvracení, alergické reakce, nauzeu, artralgie, nízký krevní tlak a středně těžkou bolest dolní části zad.
- reverzibilní hemolytické reakce, zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB a (vzácně) hemolytickou anemii vyžadující transfuzi.
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy se při předchozím podání u pacienta nevyskytly žádné známky hypersenzitivity.
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožního lupus erythematodes – frekvence není známa).
- (velmi vzácně) tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, plicní embolii, hluboké žilní trombózy.
- případy reverzibilní aseptické meningitidy.

- případy zvýšení hladiny sérového kreatininu a/nebo výskyt akutního selhání ledvin.
- případy akutního plicního poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže odpovídá klasifikaci orgánových systémů podle MedDRA (SOC a preferovaná úroveň termínů).

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

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích s přípravkem Panzyga:

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí: | Nežádoucí účinek | Frekvence na infuzi | Frekvence na pacienta |
|--|---|----------------------------|------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Hemolýza†, anémie, leukopenie | Méně časté | Časté |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy | Časté | Velmi časté |
| | Aseptická meningitida, hypstezie, závrať | Méně časté | Časté |
| Poruchy oka | Svědění oka | Méně časté | Časté |
| Poruchy ucha a labyrintu | Bolest ucha | Méně časté | Časté |
| Srdeční poruchy | Tachykardie | Méně časté | Časté |
| Cévní poruchy | Hypertenze | Méně časté | Časté |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel | Méně časté | Časté |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea | Časté | Velmi časté |
| | Zvracení, bolest břicha, břišní diskomfort | Méně časté | Časté |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Vyrážka | Méně časté | Časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest nebo ztuhlost | Méně časté | Časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Pyrexie | Časté | Velmi časté |
| | Třesavka, bolest na hrudi, bolest, pocit chladu, astenie, únava, svědění v místě infuze | Méně časté | Časté |
| Vyšetření | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů | Méně časté | Časté |

† subklinický případ

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku Panzyga na trh
Frekvenci výskytu nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nelze z dostupných údajů určit.

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí: | Nežádoucí účinek (preferovaný termín) | Frekvence |
|--|--|------------------|
| Poruchy imunitního systému | Anafylaktická reakce, přecitlivělost | Není známo |
| Psychiatrické poruchy | Úzkost | Není známo |
| Poruchy nervového systému | Hypestezie, parestezie, tremor | Není známo |
| Srdeční poruchy | Tachykardie | Není známo |
| Cévní poruchy | Hypertenze | Není známo |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel, dyspnoe | Není známo |
| Gastrointestinální poruchy | Bolest břicha, průjem | Není známo |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Erytém, pruritus, vyrážka, kopřivka | Není známo |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Svalové spasmy, bolest krku, bolest v končetině | Není známo |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie, hrudní diskomfort, bolest na hrudi, únava, pocit horka, malátnost | Není známo |

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při léčbě IVIg a mohou se rovněž vyskytnout po podání přípravku Panzyga:

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA | Nežádoucí účinky |
|--|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Pancytopenie |
| Poruchy imunitního systému | Anafylaktoidní reakce, angioedém, edém obličeje |
| Poruchy metabolismu a výživy | Hyperhydratace, (pseudo)hyponatremie |
| Psychiatrické poruchy | Agitovanost, stav zmatenosti, nervozita |
| Poruchy nervového systému | Cévní mozková příhoda, kóma, ztráta vědomí, křeče, encefalopatie, migréna, porucha řeči, fotofobie |
| Srdeční poruchy | Srdeční zástava, angina pectoris, bradykardie, palpitace, cyanóza |
| Cévní poruchy | Periferní oběhové selhání nebo kolaps, flebitida, bledost |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Respirační selhání, apnoe, syndrom akutní respirační tísně, plicní edém, bronchospasmus, hypoxie, sípot |
| Poruchy jater a žlučových cest | Jaterní dysfunkce |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermolýza, kožní exfoliace, ekzém, (bulózní) dermatitida, alopecie |
| Poruchy ledvin a močových cest | Renální bolest |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Reakce v místě injekce, nával horka, onemocnění podobající se chřipce, zrudnutí, edém, letargie, pálivý pocit, hyperhidróza |
| Vyšetření | Přímý Coombsův test pozitivní, falešně zvýšená sedimentace červených krvinek, saturace kyslíkem snižena |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pro popis vybraných nežádoucích účinků, jako jsou hypersenzitivní reakce, embolizace, akutní selhání ledvin, syndrom aseptické meningitidy a hemolytická anémie, viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou 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

Předávkování může vést k hyperhydrataci a hyperviskozitě, zvláště u rizikových pacientů, včetně malých dětí, starších pacientů nebo pacientů se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v běžné populaci. Zpravidla se připravuje ze směsi lidské plazmy od minimálně 1000 dárců. Jeho rozložení IgG podtříd je velmi podobné jako v nativní lidské plazmě. Správně zvolené dávky tohoto léčivého přípravku mohou upravit i velmi nízkou hladinu IgG na normální hodnotu.

Mechanismus účinku v jiných indikacích, než je substituční léčba, není zcela objasněn.

Klinické studie

Prospektivní, otevřená, nekontrolovaná studie byla provedena u 51 pacientů se syndromy primární imunodeficiency. Pacienti byli zařazeni do 3 věkových skupin (≥ 2 roky až < 12 let, ≥ 12 let až < 16 let a ≥ 16 let až ≤ 75 let). Primárním cílovým parametrem studie byla míra výskytu závažných bakteriálních onemocnění (SBI) na osobu a rok léčby. Pacienti obdrželi celkem 17 nebo 13 infuzí přípravku Panzyga v průběhu této studie v závislosti na tom, zda jejich intervaly řádné léčby byly 3 nebo 4 týdny. Dávka 0,2-0,8 g/kg se podávala při rostoucích rychlostech infuze až do maxima 0,08 ml/kg/min. U dvou pacientů došlo ke čtyřem SBI. Výsledkem u tohoto primárního cílového parametru bylo 0,08 SBI/pacientroků expozice u celkem 50,2 pacientroků expozice s horním hranicí 99% intervalu spolehlivosti 0,5. Rovněž další parametry účinnosti vypočítané pomocí pacientroků expozice, jako jsou jiné infekce a dny s používáním antibiotik, nepřítomnost ve škole nebo v práci a hospitalizace způsobená infekcí, byly v souladu s tím, co bylo zveřejněno pro jiné IVIg vyvinuté již dříve.

Po této studii následovala rozšířená studie, která byla prováděna s cílem vyhodnotit snášenlivost přípravku Panzyga při podání při vyšších rychlostech infuze (od 0,08 ml/kg/min až do 0,14 ml/kg/min). Celkem bylo zařazeno 21 pacientů. Přípravek je dobře snášen a všichni pacienti dokončili studii podle plánu. Nežádoucí účinky související se studovaným léčivem byly hlášeny u 2 dětí a 2 dospělých; nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea a bolest hlavy.

Další prospektivní, otevřená, nekontrolovaná studie byla provedena u 40 pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou v trvání nejméně 12 měsíců. Pacienti obdrželi denní dávku 1 g/kg po 2 po sobě jdoucí dny. Alternativní odpověď (AR) podle pokynů EMA byla definována jako zvýšení počtu krevních destiček na $\geq 30 \times 10^9/l$ a na nejméně dvojnásobek výchozího počtu trombocytů, což bude potvrzeno nejméně při 2 samostatných příležitostech v intervalu nejméně 7 dnů a za nepřítomnosti krvácení. AR byla pozorována u 24 pacientů (66,7 %).

Úplná odpověď (CR) podle pokynu EMA byla definována jako dosažení počtu trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$, čehož bude dosaženo při nejméně 2 samostatných návštěvách v intervalu nejméně 7 dnů bez nových krvácení. CR byla pozorována u 18 pacientů (50,0 %).

Ztráta AR/CR byla uplatněna v případě, že byla splněna kritéria pro AR/CR, ale následně se zhoršila s tím, jak poklesl počet trombocytů na $< 30 \times 10^9/l$ (AR) nebo $< 100 \times 10^9/l$ (CR), případně poklesl počet trombocytů na méně než dvojnásobek výchozího počtu nebo když se vyskytlo krvácení. Pokud jde o ztrátu AR, 11 z 24 pacientů (45,8 %), kteří splnili kritéria AR, mělo ztrátu odpovědi. Ztráta CR byla pozorována u 14 z 18 pacientů (77,8 %), kteří splňovali kritéria CR.

Informace o bezpečnosti získané z klinických studií naleznete v bodě 4.8.

Pediatrická populace

Neobjevily se žádné velké rozdíly v poměru pediatrických nebo dospívajících pacientů s nežádoucími účinky v porovnání s dospělými. Nežádoucí účinky týkající se třídy orgánových systémů „infekce a infestace“ byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které se objevovaly ve všech věkových skupinách, avšak byly hlášeny ve větším procentuálním zastoupení u pediatrických a dospívajících pacientů. Stejný rozdíl byl zaznamenán u nežádoucích účinků spadajících do gastrointestinálních poruch. Byl také zaznamenán vyšší procentuální podíl pacientů v dětské věkové skupině, kteří měli nežádoucí účinky v třídě orgánových systémů „poruchy kůže a podkožní tkáň“.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Normální lidský imunoglobulin je v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání okamžitě a plně biologicky dostupný.

Distribuce

Relativně rychle je distribuován mezi plazmu a extravaskulární tekutinu; přibližně po 3-5 dnech je dosažena rovnováha mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem.

Eliminace

Přípravek Panzyga má průměrný poločas přibližně 26-39 dnů. Tento poločas může kolísat u jednotlivých pacientů, zvláště s primárním imunodeficitem.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

Pediatrická populace

Výsledky farmakokinetických studií v různých pediatrických věkových skupinách jsou shrnuty v následující tabulce se srovnáním vůči dospělým.

Přehled farmakokinetických charakteristik celkového IgG pro přípravek Panzyga rozdělených podle různých věkových skupin (střední hodnoty)

| | | Pediatrická populace | | Dospělí | Všechny věkové skupiny |
|------------------------------|----------|----------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| | | Děti | Dospívající | | |
| | | ≥ 2 až < 12 let | ≥ 12 až < 16 let | ≥ 16 až ≤ 75 let | |
| Parametr | Jednotka | N = 13 | N = 12 | N = 26 | N = 51 |
| C _{max} | g/l | 18,6 | 19,3 | 17,1 | 18,2 |
| C _{min} [rozsah] | g/l | 10,7 [7,2-16,8] | 9,3 [7,4-20,4] | 10,1 [6,8-20,6] | 9,9 [6,8-20,6] |
| AUC _{0-tau} | h•g/l | 6957 | 6826 | 7224 | 7182 |
| t _{1/2} | dny | 36 | 33 | 37 | 36 |

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

U vnímavých pacientů nebyly provedeny žádné klinické studie týkající se preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček.

Přípravek Panzyga splňuje minimální prahovou hodnotu specifikace účinnosti protilátek proti viru spalniček 0,36 × standard Centra pro hodnocení biologických léčiv a výzkum (*Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Dávkování je založeno na farmakokinetických výpočtech, které zohledňují tělesnou hmotnost, objem krve a poločas eliminace imunoglobulinů. Tyto výpočty předpovídají:

- Hladinu titru v séru po 13,5 dnech = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg). To poskytuje ve srovnání s ochranným titrem 120 mIU/ml stanoveným WHO více než dvojnásobnou bezpečnostní rezervu
- Hladinu titru v séru po 22 dnech (t_{1/2}) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg)
- Hladinu titru v séru po 22 dnech (t_{1/2}) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – preexpoziční profylaxe)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidského těla.

Bezpečnost přípravku Panzyga byla prokázána v několika neklinických farmakologických studiích bezpečnosti (kardiovaskulární, respirační a bronchospastické účinky, trombogenní potenciál) a toxikologických studiích (akutní toxicita, lokální tolerance). Neklinické údaje získané na základě těchto konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity u zvířat nelze provést vzhledem k indukci a interferenci vznikajících protilátek proti heterologním proteinům. Jelikož klinické zkušenosti neposkytují žádný důkaz kancerogenního potenciálu imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie genotoxicity/kancerogenity u heterogenních druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku/lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek může být uchováván při teplotě nad +8 °C a do +25 °C až 12 měsíců bez opakovaného uchovávání v chladničce, a pokud nebyl použit během tohoto období nebo pokud uplynula doba použitelnosti (podle toho, co nastane dříve), musí být zlikvidován.

Datum, kdy byl přípravek vyjmut z chladničky, je třeba vyznačit na krabičku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení:

| | | | |
|----------|----|------------|--------------------------|
| 1 g | v | 10 ml | v 20ml injekční lahvičce |
| 2,5 g | ve | 25 ml | v 30ml injekční lahvičce |
| 5 g | v | 50 ml | v 70ml lahvičce |
| 6 g | v | 60 ml | v 70ml lahvičce |
| 10 g | ve | 100 ml | ve 100ml lahvičce |
| 3 x 10 g | v | 3 x 100 ml | ve 100ml lahvičce |
| 20 g | ve | 200 ml | ve 250ml lahvičce |
| 3 x 20 g | v | 3 x 200 ml | ve 250ml lahvičce |
| 30 g | v | 300 ml | v 300ml lahvičce |

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Injekční lahvičky/lahvičky jsou vyrobeny ze skla třídy II a jsou uzavřeny brombutylovými pryžovými zátkami a utěsněny hliníkovým odtrhovacím víčkem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je třeba před použitím ohřát na pokojovou teplotu nebo tělesnou teplotu.

Roztok má být čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý až nažloutlý.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, se nesmí používat.

Všechn nepoužitý léčivý 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/643/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 7. 2024