

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 %

Maximální obsah IgA je 300 mikrogramů/ml

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Roztok je čirý nebo lehce opalizující a bezbarvý nebo 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):

- Syndrom primární imunodeficiency (PID) se sníženou tvorbou protilátek (viz bod 4.4).
- Hypogamaglobulinemie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií, u nichž selhala profylaktická léčba antibiotiky.
- Hypogamaglobulinemie a rekurentní bakteriální infekce u pacientů s mnohočetným myelomem v ustálené fázi, u nichž selhala odpověď na pneumokokovou imunizaci.
- Hypogamaglobulinemie u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).
- Kongenitální AIDS s rekurentními bakteriálními infekcemi.

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

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickými výkony k úpravě počtu trombocytů.
- Syndrom Guillain-Barré.
- Kawasakiho nemoc.

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční terapie má být zahájena a sledována pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou imunodeficiency.

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Při substituční terapii může být dávkování individuální pro každého pacienta v závislosti na farmakokinetické a klinické odezvě. Níže uvedené režimy dávkování jsou pouze orientační.

Substituční léčba u syndromů primární imunodeficiency (PID)

Dávkování je třeba upravit tak, aby hladina IgG (stanoveno před další infuzí) dosáhla hodnoty alespoň 5 – 6 g/l. Dosažení rovnovážného stavu trvá tři až šest měsíců od zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4 – 0,8 g/kg podána jednorázově a dále alespoň 0,2 g/kg každé tři až čtyři týdny.

K dosažení hladiny 5 – 6 g/l je třeba podávat 0,2 – 0,8 g/kg/měsíc. K dosažení ustáleného stavu je třeba podávat imunoglobulin každé 3 až 4 týdny.

Spodní hladiny mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Za účelem snížení míry infekce může být nutné zvýšit dávkování a zvýšit spodní hladiny.

Hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií, u nichž selhala profylaktická antibiotika; hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s mnohočetným myelomem v ustálené fázi, u nichž selhala reakce na pneumokokovou imunizaci; kongenitální AIDS s opakujícími se bakteriálními infekcemi

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

Hypogamaglobulinemie u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk
Doporučená dávka je 0,2 – 0,4 g/kg každé tři až čtyři týdny. Spodní hladiny mají zůstat nad 5 g/l.

Primární imunitní trombocytopenie (ITP)

Jsou možné dva alternativní režimy léčby:

- 0,8 – 1 g/kg první den léčby; tuto dávku je možné opakovat jednou za tři dny
- 0,4 g/kg každý den po dobu dvou až pěti dnů.

Léčbu je možno opakovat, dojde-li k relapsu.

Syndrom Guillain-Barré

0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů.

Kawasakiho nemoc

1,6 – 2,0 g/kg má být podáváno v rozdělených dávkách v průběhu 2 až 5 dní nebo 2,0 g/kg v jedné dávce. Pacienti mají současně dostávat kyselinu acetylsalicylovou.

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Frekvence podání
Substituční léčba u primární imunodeficience	Počáteční dávka: 0,4 – 0,8 g/kg Dále: 0,2 – 0,8 g/kg	každé 3 – 4 týdny pro dosažení spodní hladiny IgG alespoň 5 – 6 g/l
Substituční léčba u sekundární imunodeficience	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 – 4 týdny pro dosažení spodní hladiny IgG alespoň 5 – 6 g/l
Kongenitální AIDS	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 – 4 týdny
Hypogamaglobulinemie (< 4 g/l) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 – 4 týdny pro dosažení spodní hladiny IgG nad 5 g/l.
Imunomodulace: Primární imunitní trombocytopenie	0,8 – 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den	1. den, možno opakovat jednou za 3 dny po dobu 2 – 5 dnů
Syndrom Guillain-Barré	0,4 g/kg/den	po dobu 5 dnů
Kawasakiho nemoc	1,6 – 2 g/kg nebo 2 g/kg	v dělených dávkách po dobu 2 – 5 dní současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové; v jedné dávce současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0 – 18 let) se neliší od dávkování u dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno tělesnou hmotností a upravuje se podle klinických výsledků za výše zmíněných podmínek.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Normální lidský imunoglobulin má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 0,6 ml/kg/h po dobu 30 minut. V případě, že je přípravek dobře snášen (viz bod 4.4), 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.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zvláště v případě, kdy má pacient protilátky proti IgA.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Některé závažné nežádoucí účinky léčiva mohou souviset s rychlostí infuze. Musí být dodržena doporučená rychlost podávání infuze popsaná v bodě 4.2. Během infuze je nutno pacienty důkladně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoliv symptomů.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- při vysoké rychlosti podávání infuze
- u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo, ve vzácných případech, kdy je přípravek s normálním lidským imunoglobulinem vyměněn za jiný nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval.

Případným komplikacím lze často předejít, když se ujistíte, že pacienti:

- nejsou citliví na lidský normální imunoglobulin při pomalém počátečním podávání přípravku (0,6 až 1,2 ml/kg/h);
- jsou pečlivě sledováni z hlediska všech symptomů po celou dobu infuze. Zvláště u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, u pacientů, 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, aby mohly být vysledovány případné náznaky nežádoucích reakcí. Všichni ostatní pacienti mají být sledováni po dobu alespoň 20 minut po podání.

V případě nežádoucí reakce se musí buď snížit rychlost podávání, nebo infuze zastavit. Léčba závisí na vlastnosti a závažnosti nežádoucího účinku.

V případě šoku je nutné dodržovat standardní lékařský postup pro jeho léčbu.

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem infuze IVIg
- sledování diurézy
- monitorování hladin kreatininu v séru
- zamezení současného použití kličkových diuretik.

Hypersenzitivita

Skutečné hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Mohou se vyskytnout u pacientů s protilátkami anti-IgA.

IVIg není indikován u pacientů se selektivním deficitem IgA, kde deficit IgA je jedinou terapeuticky sledovanou abnormalitou

Ve vzácných případech může normální lidský imunoglobulin způsobit pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali.

Tromboembolie

Existuje klinický důkaz spojitosti mezi podáním IVIg a tromboembolickými příhodami, např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou (mrtvice), 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 obézních 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 dávce.

Akutní renální selhání

U pacientů léčených intravenózními imunoglobuliny byly zaznamenány 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.

V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušeni podávání IVIg. Tato 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 nebo glukózu.

U pacientů s rizikem akutního renálního selhání má být infuze přípravků IVIg podávána co nejmenší rychlostí a v minimální dávce.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Přerušeni léčby mělo během několika dní za důsledek vymizení příznaků AMS bez dalších následků. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až po 2 dny po zahájení léčby IVIg. Vyšetření mozkomíšního moku 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).

Hemolytická anemie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a způsobit navázání imunoglobulinu na erytrocyty *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 erytrocytů (RBC). U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a příznaky hemolýzy (viz bod 4.8.).

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 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 znovu potvrdila absenci přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 imunoglobuliny a předpokládá se, že obsah protilátek ve velké míře přispívá k virové bezpečnosti.

Důrazně se doporučuje vždy při podání přípravku Panzyga zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 0,03 mmol sodíku (0,69 mg) na jeden ml. To je třeba zvážit u pacientů, kteří jsou na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak i 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 by mělo očkování živými oslabenými virovými vakcínami proběhnout nejdříve za 3 měsíce. U spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto mají být pacienti očkování proti spalničkám vyšetřeni na protilátky.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak i děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku během těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, proto má být přípravek těhotným a kojícím ženám podáván jen s opatrností. U IVIg přípravků se prokázal přestup placentou, zvyšující se během třetího trimestru. Klinické zkušenosti nepředpokládají škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod či novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny vstupujícími do organismu přes sliznice.

Fertilita

Klinická zkušenost s imunoglobuliny nepředpokládá škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena některými nežádoucími účinky souvisejícími s přípravkem Panzyga. Pacienti, u nichž se v průběhu léčby vyskytují nežádoucí účinky, mají před řízením a obsluhováním strojů počkat, až odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V ojedinělých případech se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jakou jsou zimnice, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, pokles krevního tlaku a mírná bolest dolní části zad.

Vzácně mohou normální lidské imunoglobuliny vyvolat náhlý pokles krevního tlaku a v jednotlivých případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy se při předchozím podání u pacienta nevyskytly žádné známky hypersenzitivity.

Při podání normálního lidského imunoglobulinu byly pozorovány případy reverzibilní aseptické meningitidy a vzácné případy přechodných kožních reakcí (včetně kožního lupus erythematodes - frekvence není známa). U pacientů byly pozorovány reverzibilní hemolytické reakce, především u krevních skupin A, B a AB. Po léčbě vysokými dávkami IVIg se může vzácně rozvinout hemolytická anemie vyžadující transfuzi (viz též bod 4.4).

Byl pozorován vzestup hladiny sérového kreatininu a/nebo akutní selhání ledvin.

Velmi vzácně: Tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie, hluboké žilní trombózy.

Informace o bezpečnosti v souvislosti s infekčními agens viz bod 4.4.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže zohledňuje klasifikaci systémových orgánů MedDRA (SOC a preferovaná úroveň termínů).

Četnost nežádoucích účinků je definována 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 léčiva v klinických studiích s přípravkem Panzyga:

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

† subklinický případ

Při léčbě IVIg byl hlášen výskyt následujících účinků a mohou se rovněž vyskytnout po podání přípravku Panzyga.

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, angioneurotický edém, edém obličeje
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperhydratace, (pseudo)hyponatremie
Psychiatrické poruchy	Rozrušení, stav zmatenosti, úzkost, nervozita
Poruchy nervového systému	Cerebrovaskulární příhoda, kóma, ztráta vědomí, křeče, encefalopatie, migréna, porucha řeči, fotofobie, parestezie, tremor
Srdeční poruchy	Zástava srdce, 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, edém plic, bronchospasmus, dyspnoe, hypoxie sípání
Gastrointestinální poruchy	Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní dysfunkce
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermolýza, exfoliace kůže, erythema (multiforme), ekzém, kopřivka, vyrážka (erytematózní), (bulózní) dermatitida, svědění, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest končetin, bolest krku, svalový spasmus
Poruchy ledvin a močových cest	Osmotická nefropatie, bolest ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu, hrudní diskomfort, nával horka, onemocnění podobné chřipce, pocit horka, zčervenání, edém, letargie, pocit pálení, hyperhidróza, malátnost
Vyšetření	Pozitivní přímý Coombsův test, falešně zvýšená rychlost sedimentace erytrocytů, snížená saturace kyslíku
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Transfuzí navozené akutní poškození plic (TRALI)

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly 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 starších pacientů nebo pacientů se srdeční poruchou nebo s poruchou funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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.

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

Mechanismus působení v jiných indikacích, než je substituční léčba, není zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

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 v prvním či v druhém případě. Dávka 0,2-0,8 g/kg se podává 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/rok expozice pacienta u celkem 49,2 roku expozice pacienta s horním hranicí intervalu 99 % spolehlivosti 0,5. Rovněž další parametry účinnosti vypočítané pomocí roku expozice pacienta, 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 prodloužená 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 příhody související se studijním léčivem byly hlášeny u 2 dětí a 2 dospělých; nejčastěji hlášenými účinky byl pocit na zvracení 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 bylo 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 na nejméně 2 samostatných návštěvách v intervalu nejméně 7 dnů bez nových krvácení. CR byla pozorována u 18 pacientů (50,0 %).

Ztráta AR/CR byla použita 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.

Podrobnosti o bezpečnostních informacích získaných z klinických studií naleznete v bodě 4.8.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Normální lidský imunoglobulin je v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání okamžitě a plně biologicky dostupný. Relativně rychle je distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou; přibližně po 3 – 5 dnech je dosažena rovnováha mezi intra a extravaskulárním prostorem.

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)

Parametr	Jednotka	Pediatrická populace		Dospělí	Všechny věkové skupiny
		Děti	Dospívající		
		≥ 2 až < 12 let	≥ 12 až < 16 let	≥ 16 až < 75 let	
C_{max}	g/l	$N= 13$ 18,6	$N= 12$ 19,3	$N= 26$ 17,1	$N= 51$ 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}	$h \cdot g/l$	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	dny	36	33	37	36

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidského těla.

Bezpečnost přípravku Panzyga byla prokázána v několika neklinických bezpečnostních farmakologických (kardiovaskulární, respirační a bronchospastické účinky, trombogenní potenciál) a toxikologických studiích (akutní toxicita, lokální tolerance). Neklinické údaje získané na základě 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 karcinogenního potenciálu imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie genotoxicity/karcinogenity u heterogenních druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin, voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Přípravek může být uchováván při teplotě nad +8 °C a do +25 °C až 12 měsíců bez opakovaného uchování v chladničce, a pokud nebyl použit, musí být po této době zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení:

1 g	v	10 ml	v 20ml injekční lahvičce
2,5 g	v	25 ml	v 30ml injekční lahvičce
5 g	v	50 ml	v 70ml lahvičce
6 g	v	60 ml	v 70ml lahvičce
10 g	v	100 ml	v 100ml lahvičce
3 x 10 g	v	3 x 100 ml	v 100ml lahvičce
20 g	v	200 ml	v 250ml lahvičce
3 x 20 g	v	3 x 200 ml	v 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 před použitím je třeba 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 nemají používat.

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

Vzhledem k možnosti bakteriálního znečištění musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/643/15-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 3. 2017

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 9. 2018