

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Panzyga
100 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín.....100 mg
(čistota minimálne 95 % IgG)

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje: 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje: 2,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 50 ml fľaštička obsahuje: 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 60 ml fľaštička obsahuje: 6 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 100 ml fľaštička obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 200 ml fľaštička obsahuje: 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá 300 ml fľaštička obsahuje: 30 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Rozdelenie podskupín IgG (približné hodnoty):

IgG ₁	65 %
IgG ₂	28 %
IgG ₃	3 %
IgG ₄	4 %

Maximálny obsah IgA je 300 mikrogramov/ml.

Minimálna hladina IgG proti osýpkam je 9 IU/ml.

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 69 mg sodíka v jednej 100 ml liekovke, čo zodpovedá 3,45 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Roztok je číry alebo slabo opalizujúci a bezfarebný alebo svetložltý. pH roztoku je 4,5 až 5,0, osmolalita je ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (0 – 18 rokov) pri:

- syndrónoch primárnej imunodeficiencie (*primary immunodeficiency syndromes*, PID) s poruchou tvorby protilátok.
- sekundárnej imunodeficiencie (SID) u pacientov, ktorí trpia ťažkými alebo rekurentnými infekciami, neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a buď pri preukázanej špecifickej poruche tvorby protilátok (PSAF)* alebo sérovej hladine IgG <4g/l.

* PSAF = neschopnosť dosiahnuť najmenej 2-násobné zvýšenie titra IgG protilátok na pneumokokálne polysacharidy a polypeptické antigénové vakcíny.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii u náchylných dospelých, detí a dospievajúcich (0-18 rokov), u ktorých je aktívna imunizácia kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Je potrebné zvážiť aj oficiálne odporúčania týkajúce sa používania intravenózne podávaného ľudského imunoglobulínu pri profylaxii osýpok pred/po expozícii a aktívnej imunizácii.

Imunomodulácia u dospelých, detí a dospievajúcich (0 – 18 rokov) pri:

- primárnej imunitnej trombocytopénii (*primary immune thrombocytopenia*, ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo pred chirurgickým zákrokom na úpravu počtu trombocytov
- Guillainovom-Barrého syndróme
- Kawasakiho chorobe (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou; pozri časť 4.2)
- chronickej zápalovej demyelinizačnej polyradikuloneuropatii (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP)
- multifokálnej motorickej neuropatii (MMN)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IVIg sa má začať a sledovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porúch imunitného systému.

Dávkovanie

Dávka a dávkovací režim závisia od indikácie.

Dávku môže byť potrebné individuálne upraviť pre každého pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávky v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta si môžu vyžadovať prispôbenie u pacientov s podváhou alebo nadváhou. U pacientov s nadváhou musí dávka vychádzať z fyziologickej štandardnej telesnej hmotnosti.

Nasledujúce dávkovacie režimy sa uvádzajú ako usmernenia.

Substitučná liečba pri syndrónoch primárnej imunodeficiencie

Pri dávkovacom režime sa má dosiahnuť minimálna hladina IgG (stanovená pred ďalšou infúziou) najmenej 6 g/l alebo v rámci normálneho referenčného intervalu pre vek populácie. Dosiahnutie rovnovážneho stavu (ustálenej hladiny IgG) trvá 3-6 mesiacov od začiatku liečby. Odporúčaná začiatková dávka je 0,4–0,8 g/kg podaná jedenkrát, po ktorej nasleduje dávka minimálne 0,2 g/kg podávaná každé 3-4 týždne.

Dávka potrebná na dosiahnutie minimálnej hladiny 6 g/l sa pohybuje v rozmedzí 0,2–0,8 g/kg/mesiac. Interval dávkovania po dosiahnutí ustáleného stavu sa pohybuje v rozmedzí 3–4 týždňov.

Priemerné hladiny IgG sa majú merať a hodnotiť v súvislosti s výskytom infekcie. Pre zníženie miery výskytu bakteriálnej infekcie môže byť potrebné, aby sa pre dosiahnutie vyšších priemerných hladín zvýšilo dávkovanie.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficienciách (podľa definície v časti 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2–0,4 g/kg každé 3–4 týždne.

Ustálené hladiny IgG sa musia merať a hodnotiť v spojitosti s výskytom infekcie. Dávka sa musí prispôbiť podľa potreby, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám, zvýšenie môže byť potrebné u pacientov s pretrvávajúcou infekciou; o znížení dávky možno uvažovať vtedy, keď pacient ostáva bez infekcie.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Profylaxia po expozícii

Ak bol náchylný pacient vystavený osýpkam, čo najskôr a to do 6 dní po expozícii sa podá dávka 0,4 g/kg, ktorá má zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov. Sérové hladiny sa majú skontrolovať a zaznamenať po 2 týždňoch. Na udržanie sérovej hladiny > 240 mIU/ml môže byť potrebné podať ďalšiu jednorazovú dávku 0,4 g/kg po 2 týždňoch.

Ak bol pacient s PID/SID vystavený osýpkam a pravidelne dostáva infúzie IVIg, má sa čo najskôr a to do 6 dní po expozícii zvážiť podanie dodatočnej dávky IVIg. Dávka 0,4 g/kg má zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov.

Profylaxia pred expozíciou

Ak u pacienta s PID/SID existuje riziko expozície osýpkami v budúcnosti a dostáva udržiavaciu dávku IVIg menej ako 0,53 g/kg každé 3–4 týždne, táto dávka sa má jednorazovo zvýšiť na 0,53 g/kg. To má zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 22 dní po infúzii.

Imunomodulácia pri:

Primárna imunitná trombocytopénia

Existujú dva alternatívne liečebné režimy:

- 0,8–1 g/kg podaného v 1. deň; táto dávka sa môže počas 3 dní jedenkrát zopakovať.
- 0,4 g/kg podávaných denne po dobu 2–5 dní. Ak sa objaví relaps, liečba sa môže zopakovať.

Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg/deň počas 5 dní (v prípade relapsu ochorenia možno dávku zopakovať).

Kawasakiho choroba

2,0 g/kg ako jednorazová dávka. Pacienti sa majú súbežne liečiť kyselinou acetylsalicylovou.

Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)

Začiatková dávka: 2 g/kg rozdelené počas 2–5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacie dávky:

1 g/kg 1–2 po sebe nasledujúce dni každé 3 týždne.

Liečebný účinok sa musí vyhodnotiť po každom cykle; ak po 6 mesiacoch nie je pozorovaný žiadny liečebný účinok, liečba sa má ukončiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobá liečba musí byť predmetom uváženia lekára založenom na pacientovej reakcii a odpovedi na udržiavaciu liečbu. Dávkovanie a intervaly sa možno budú musieť prispôbiť individuálnemu priebehu ochorenia.

Multifokálna motorická neuropatia

Začiatková dávka: 2 g/kg rozdelené na 2–5 po sebe nasledujúcich dní.

Udržiavacia dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týždne alebo 2 g/kg každé 4 až 8 týždňov.

Liečebný účinok sa musí vyhodnotiť po každom cykle liečby; ak po 6 mesiacoch nie je pozorovaný žiadny liečebný účinok, liečba sa má ukončiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobá liečba musí byť predmetom uváženia lekára založenom na pacientovej reakcii a odpovedi na udržiavaciu liečbu. Dávkovanie a intervaly sa možno budú musieť prispôbiť individuálnemu priebehu ochorenia.

Odporúčané dávkovania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Frekvencia podávania infúzií
<u>Substitučná liečba:</u>		
Syndrómy primárnej imunodeficiencie	začiatočná dávka: 0,4 – 0,8 g/kg udržiavacia dávka: 0,2 – 0,8 g/kg	každé 3 – 4 týždne
Sekundárna imunodeficiencia (ako je definovaná v 4.1.)	0,2 – 0,4 g/kg	každé 3 – 4 týždne
<u>Profylaxia osýpok pred/po expozícií:</u>		
Profylaxia u náchylných pacientov po expozícií:	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, môže byť potrebné jednorazovo zopakovať po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia u pacientov s PID/SID po expozícií:	0,4 g/kg	Okrem udržiavacej liečby sa podáva ako dodatočná dávka do 6 dní po expozícií
Profylaxia u pacientov s PID/SID pred expozíciou:	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3-4 týždne, táto dávka sa má jednorazovo zvýšiť na najmenej 0,53 g/kg.
<u>Imunomodulácia:</u>		
Primárna imunitná trombocytopenia	0,8 – 1 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	v 1. deň, s možnosťou opakovania raz za 3 dni počas 2–5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	počas 5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	v jednej dávke v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Začiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2–5 dní každé 3 týždne v rozdelených dávkach po dobu 1–2 dní
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Začiatočná dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2–5 po sebe nasledujúcich dňoch každé 2–4 týždne alebo každé 4–8 týždňov v rozdelených dávkach počas 2–5 dní

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospievajúcich (0 – 18 rokov) sa od dávkovania u dospelých nelíši, pretože dávkovanie pre každú indikáciu je dané na základe telesnej hmotnosti a musí sa upraviť podľa klinického výsledku za vyššie uvedených podmienok.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dôkazy, ktoré by si vyžadovali prispôsobenie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Žiadne prispôsobenie dávky, pokiaľ si to nevyžaduje klinický stav, pozri časť 4.4.

Starší pacienti

Žiadne prispôsobenie dávky, pokiaľ si to nevyžaduje klinický stav, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Normálny ľudský imunoglobulín sa má podávať intravenóznou infúziou pri začiatkovej rýchlosti 0,6 ml/kg/hod počas 30 minút. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducich účinkov sa musí buď spomaliť rýchlosť podávania, alebo ukončiť podávanie infúzie. Ak je liek dobre tolerovaný, rýchlosť podávania sa môže postupne zvyšovať na maximálne 4,8 ml/kg/h.

U pacientov s PID, ktorí dobre tolerovali infúziu s rýchlosťou 4,8 ml/kg/hod, sa rýchlosť môže ďalej postupne zvyšovať na maximálne 8,4 mg/kg/h.

U pacientov s CIDP, ktorí dobre tolerovali rýchlosť infúzie 4,8 ml/kg/hod, sa môže rýchlosť infúzie ďalej postupne zvyšovať až na maximálne 7,2 ml/kg/h.

Aby sa infúzne podal všetok liek, ktorý môže zostať v infúznej hadičke na konci infúzie, hadička sa môže prepláchnuť buď 0,9 % fyziologickým roztokom, alebo 5 % roztokom dexrózy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (ľudské imunoglobulíny) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 4.4 a 6.1).

U pacientov so selektívnou deficienciou IgA, ktorým sa vyvinuli protilátky proti IgA, môže podanie lieku obsahujúceho IgA spôsobiť anafylaxiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opatrenia pri používaní

Prípadným komplikáciám sa dá často predchádzať uistením sa, že pacienti:

- nie sú precitlivení na normálny ľudský imunoglobulín pomalým injekčným podávaním na začiatku (0,6–1,2 ml/kg/hod).
- sú dôkladne monitorovaní z hľadiska výskytu akýchkoľvek príznakov počas doby podávania infúzie. Počas prvej infúzie a počas prvej hodiny po podaní prvej infúzie sa majú sledovať v kontrolovanom prostredí zdravotníckeho zariadenia najmä pacienti, ktorí ešte neboli liečení normálnym ľudským imunoglobulínom, pacienti, ktorí prešli z alternatívneho lieku obsahujúceho IVIg alebo ak uplynul dlhší časový interval od predchádzajúcej infúzie, aby sa zistili možné nežiaduce prejavy a zabezpečila možnosť okamžitého podania núdzovej liečby, ak

sa vyskytnú problémy. Všetkých ostatných pacientov je potrebné sledovať počas minimálne 20 minút po podaní.

U všetkých pacientov sa pri podávaní IVIg vyžaduje:

- adekvátne hydratácia pred začiatkom podávania infúzie IVIg,
- monitorovanie objemu vylúčeného moču,
- monitorovanie hladín sérového kreatinínu,
- zabránenie súbežnému užívaniu slučkových diuretík (pozri 4.5).

V prípade nežiaduceho účinku sa musí buď znížiť rýchlosť infúzie, alebo ukončiť podávanie infúzie. Požiadavky potrebnej liečby závisia od povahy a závažnosti nežiaducich účinkov.

Reakcie súvisiace s infúziou

Niektoré nežiaduce účinky na liek (napr. bolesť hlavy, návaly horúčavy, zimnica, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť v krížoch, nauzea a hypotenzia) môžu byť spôsobené rýchlosťou infúzie. Odporúčaná rýchlosť infúzie opísaná v časti 4.2 sa musí prísne dodržiavať. Pacientov treba dôkladne monitorovať a sledovať na vznik akýchkoľvek symptómov, ktoré sa môžu vyskytnúť počas celého podávania infúzie.

Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie:

- u pacientov, ktorí dostávajú normálne ľudské imunoglobulíny po prvý raz alebo, v zriedkavých prípadoch, ak zmenený liek obsahuje normálny ľudský imunoglobulín alebo ak po predchádzajúcej infúzii uplynie dlhší interval
- u pacientov s neliečenou infekciou alebo skrytým chronickým zápalom

Hypersenzitivita

Hypersenzitívne reakcie sú zriedkavé.

Anafylaxia sa môže vyvinúť u pacientov

- s nedetekovateľnými IgA, ktorí majú protilátky proti IgA
- ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu s normálnym ľudským imunoglobulínom.

V prípade šoku treba zaviesť štandardnú protišokovú terapiu.

Tromboembolizmus

Je klinicky dokázané, že existuje súvislosť medzi podávaním IVIg a tromboembolickými príhodami, ako sú infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hĺbkové žilové trombózy, o ktorej sa predpokladá, že súvisí s relatívnym zvýšením viskozity krvi v dôsledku vysokej rýchlosti podávania imunoglobulínu u rizikových pacientov. Pri predpisovaní a podávaní infúzie IVIg sa má postupovať s opatnosťou u obéznych pacientov a u pacientov s vopred prítomnými rizikovými faktormi pre trombotické príhody (ako sú pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a vaskulárne ochorenie alebo trombotické epizódy v anamnéze, pacienti so získanými alebo dedičnými trombofilnými poruchami, dlhodobo imobilizovaní pacienti, závažne hypovolemickí pacienti, pacienti s ochoreniami, ktoré zvyšujú viskozitu krvi).

U pacientov s rizikom tromboembolických nežiaducich účinkov sa lieky obsahujúce IVIg majú podávať pri minimálnej realizovateľnej rýchlosti infúzie a minimálnej dávke.

Akútne zlyhávajúce obličiek

U pacientov dostávajúcich liečbu IVIg boli hlásené prípady akútneho zlyhávania obličiek. Vo väčšine prípadov boli identifikované rizikové faktory ako napr. preexistujúca renálna insuficiencia, diabetes mellitus, hypovolémia, nadváha, súbežné užívanie nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

Obličkové parametre sa musia vyhodnotiť pred infúziou IVIg, najmä u pacientov, u ktorých sa predpokladá potenciálne zvýšené riziko pre vývoj akútneho zlyhávania obličiek, a opäť pri vhodných intervaloch. U pacientov, u ktorých hrozí nebezpečenstvo akútneho zlyhávania obličiek, je potrebné lieky s obsahom IVIg podávať s minimálnou rýchlosťou infúzie a v reálnej dávke.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa má zvážiť ukončenie podávania IVIg.

Zatiaľ čo hlásenia poruchy funkcie obličiek a akútneho zlyhávania obličiek súviseli s používaním mnohých registrovaných liekov obsahujúcich IVIg s obsahom rôznych pomocných látok, ako napr. sacharóza, glukóza a maltóza, tie lieky, ktoré obsahovali sacharózu ako stabilizátor, mali najväčší podiel na celkovom počte všetkých prípadov. U rizikových pacientov sa môže zvážiť použitie liekov s IVIg, ktoré neobsahujú tieto pomocné látky. Panzyga neobsahuje sacharózu, maltózu ani glukózu.

Syndróm aseptickéj meningitídy (AMS)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený výskyt syndrómu aseptickéj meningitídy. Syndróm sa zvyčajne prejaví do niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe IVIg. Výsledky vyšetrení cerebrospinálneho moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) často preukazujú pleocytózu až do niekoľko tisíc buniek na mm³, prevažne zo sérií granulocytov, a zvýšené hladiny bielkovín až do niekoľko sto mg/dl.

AMS sa môže objavovať častejšie v súvislosti s liečbou vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

Pacientov, u ktorých sa prejavia takéto príznaky a symptómy, treba podrobiť dôkladnému neurologickému vyšetreniu vrátane vyšetrenia cerebrospinálneho moku, aby sa vylúčili aj iné príčiny meningitídy.

Ukončenie liečby IVIg viedlo v priebehu niekoľkých dní do remisie AMS bez následkov.

Hemolytická anémia

Lieky obsahujúce IVIg môžu obsahovať protilátky proti krvnej skupine, ktoré môžu účinkovať ako hemolyzíny a vyvolať nanášanie imunoglobulínu na erytrocyty (*red blood cells*, RBC) *in vivo*, čo spôsobuje pozitívnu priamu antiglobulínovú reakciu (Coombsov test) a zriedkavo hemolýzu.

Hemolytická anémia sa môže vyvinúť po liečbe IVIg z dôvodu zvýšenej sekvestrácie RBC. Pacienti, ktorým sa podáva IVIg, majú byť monitorovaní z hľadiska klinických prejavov a príznakov hemolýzy (pozri časť 4.8).

Neutropénia/leukopénia

Po liečení IVIg bolo zaznamenané prechodné zníženie počtu neutrofilov a/alebo občas závažnej epizódy neutropénie. Tieto sa obvykle vyskytujú počas hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne sa vyriešili v rozpätí 7 až 14 dní.

Akútne poškodenia pľúc pri transfúzii (TRALI)

U pacientov, ktorým bolo podané IVIg, bolo niekoľko hlásení o akútnom nekardiogénnom pľúcnom edéme [*Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI)]. TRALI je charakterizované ťažkou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Symptómy TRALI sa typicky rozvinú za alebo v priebehu 6 hodín transfúzie, často po 1–2 hodinách. Preto musia byť príjemcovia pred podaním IVIg monitorovaní a infúzia IVIg sa musí okamžite prerušiť v prípade pľúcnych nežiaducich účinkov. TRALI je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý si vyžaduje okamžité ošetrovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Interferencia so sérologickým testovaním

Po podaní imunoglobulínu môže prechodné zvýšenie rôznych pasívne prenášaných protilátok v krvi pacienta viesť k falošným pozitívnym výsledkom sérologických testov.

Pasívny prenos protilátok proti antigénom erytrocytov, napr. A, B, D, môže interferovať s niektorými sérologickými testami na protilátky erytrocytov, napríklad priamy antiglobulínový test (DAT, priamy Coombsov test).

Prenosné látky

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám vzniknutým pri používaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, vyšetrenie špecifických markerov infekcie z jednotlivých odberov a zmesi plazmy a zavedenie účinných výrobných postupov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu sa pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných látok. Vztahuje sa to tiež na neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy ako je napr. HIV, HBV a HCV a pre neobalené vírusy HAV a parvovírus B19.

Klinické skúsenosti potvrdili, že nedochádza k prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi a taktiež sa predpokladá, že obsah protilátok v dôležitej miere prispieva k ochrane pred vírusmi.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 69 mg sodíka v jednej 100 ml liekovke, čo zodpovedá 3,45 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých aj na deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Očkovacie látky obsahujúce živé atenuované vírusy

Podávanie imunoglobulínu môže na obdobie minimálne 6 týždňov až 3 mesiacov narušiť účinnosť očkovacích látok obsahujúcich živé atenuované vírusy, ako napr. osýpky, rubeola, mumps a varicella. Po podaní tohto lieku má uplynúť interval 3 mesiacov pred podaním očkovacej látky obsahujúcej živé atenuované vírusy. V prípade osýpok môže toto obmedzenie pretrvávať až 1 rok. U pacientov dostávajúcich očkovaciu látku proti osýpkam sa má preto skontrolovať stav ich protilátok.

Slučkové diuretiká

Vyhňte sa súbežnému užívaniu slučkových diuretík.

Pediatrická populácia

Uvedené interakcie sa vzťahujú na dospelých aj na deti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť používania tohto lieku počas gravidity u ľudí sa v kontrolovaných klinických skúšaních nestanovila, a preto sa má podávať gravidným ženám len s opatnosťou. Pri liekoch obsahujúcich IVIg sa preukázalo, že prechádzajú cez placentu, vo zvýšenej miere počas tretieho trimestra. Klinická skúsenosť s imunoglobulínmi naznačuje, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na priebeh gravidity alebo na plod a na novorodenca.

Dojčenie

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas gravidity u ľudí sa v klinicky kontrolovaných skúšaních nestanovila, preto sa liek musí u dojčiacich matiek používať s opatnosťou. Imunoglobulíny sa vylučujú do mlieka. Nepredpokladajú sa žiadne negatívne účinky na dojčených novorodencov/deti.

Fertilita

Klinická skúsenosť s imunoglobulínmi naznačuje, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Panzyga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa počas liečby prejavia nežiaduce účinky, majú však pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov počkať dovtedy, kým tieto nežiaduce účinky odznejú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky zapríčinené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (v klesajúcej frekvencii) zahŕňujú (pozri tiež časť 4.4):

- triašky, bolesť hlavy, závrat, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgia, nízky krvný tlak a stredne silná bolesť v dolnej časti chrbta.
- reverzibilné hemolytické reakcie; najmä u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu, ktorá si vyžaduje transfúziu.
- (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, dokonca aj v prípade, ak sa u pacienta neprejavila žiadna hypersenzitívna reakcia pri predchádzajúcom podaní.
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožný lupus erythematosus – frekvencia výskytu je neznáma).
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie, ako sú infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, pľúcna embólia, hĺbkové žilové trombózy.
- prípady reverzibilnej aseptickkej meningitídy.
- prípady zvýšenia hladín kreatinínu v sére a/alebo výskyt akútneho zlyhávania obličiek.
- prípady akútneho poškodenia pľúc pri transfúzii (TRALI).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Tabuľka uvedená nižšie je v súlade s klasifikáciou tried orgánových systémov podľa MedDRA (TOS a preferovaná terminológia úrovni).

Frekvencie boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), v prípade spontánnych nežiaducich účinkov po uvedení na trh sa frekvencia hlásenia kategorizuje ako „neznáme“. V rámci každej orgánovej triedy sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený prehľad nežiaducich účinkov lieku pozorovaných v klinických štúdiách ako aj spontánne hlásených po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov MedDRA podľa postupnosti:	Nežiaduci účinok	Frekvencia na jednu infúziu	Frekvencia na jedného pacienta
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia, leukopénia	Menej časté	Časté
	Hemolýza†	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia, edém tváre, angioedém, hypersenzitivita	Neznáme	Neznáme
Psychické poruchy	Stav zmätenosti, agitácia, úzkosť	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté	Veľmi časté
	Závrat, somnolencia	Menej časté	Časté

Trieda orgánových systémov MedDRA podľa postupnosti:	Nežiaduci účinok	Frekvencia na jednu infúziu	Frekvencia na jedného pacienta
	Aseptická meningitída, hypoestézia	Zriedkavé	Menej časté
	Cerebrovaskulárna príhoda, strata vedomia, parestézia, tremor, migréna, fotofóbia	Neznáme	Neznáme
Poruchy oka	Svrbenie oka	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolesť ucha	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Menej časté	Časté
	Angína pectoris, cyanóza, bradykardia, palpitácie	Neznáme	Neznáme
Poruchy ciev	Hypertenzia	Menej časté	Časté
	Hypotenzia	Zriedkavé	Menej časté
	Bledosť	Neznáme	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Časté
	Dyspnoe, tachypnoe	Zriedkavé	Menej časté
	Pulmonálny edém, hypoxia, bronchospazmus, sipot	Neznáme	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha	Menej časté	Časté
	Neprijemný pocit v bruchu, hnačka	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Dermatitída, exfoliácia kože, urtikária, pruritus, vyrážka	Menej časté	Časté
	Erytém	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia, bolesť alebo stuhnutosť svalov a kostí	Zriedkavé	Menej časté
	Svalové kŕče, bolesť krku, bolesť v končatine	Neznáme	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté	Veľmi časté
	Zimnica, asténia, ochorenie podobné chrípke	Menej časté	Časté
	Diskomfort v hrudníku, bolesť v hrudníku, únava, pocit chladu, pruritus v mieste podania infúzie, bolesť, periférny opuch	Zriedkavé	Menej časté
	Edém, letargia, pocit choroby, pálenie, pocit	Neznáme	Neznáme

Trieda orgánových systémov MedDRA podľa postupnosti:	Nežiaduci účinok	Frekvencia na jednu infúziu	Frekvencia na jedného pacienta
	tepla, horúčava, návaly horúčavy, hyperhidróza, reakcia v mieste podania injekcie		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Menej časté	Časté
	Znížená hladina hemoglobínu	Zriedkavé	Menej časté
	Pozitívny Coombsov priamy test, znížená saturácia kyslíka	Neznáme	Neznáme

† subklinický prípad

Nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky boli hlásené počas používania intravenózných imunoglobulínových liekov po ich schválení a môžu sa vyskytnúť aj po podaní Panzygy: zastavenie srdca, akútny syndróm respiračnej tiesne, respiračné zlyhávanie, kóma, periférne obehové zlyhávanie/kolaps, apnoe, encefalopatia, Stevenov-Johnsonov syndróm, pancytopenia, bulózne dermatitída, epidermolýza, kŕče, preťaženie tekutinami, porucha funkcie pečene, (pseudo)hyponatriémia, flebitída, bolesť obličiek, falošne zvýšená rýchlosť sedimentácie erytrocytov, nervozita, alopecia, ekzém, porucha reči.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Opis vybraných nežiaducich účinkov, ako sú hypersenzitívne reakcie, tromboembólia, akútne zlyhávanie obličiek, syndróm aseptické meningitídy a hemolytická anémia, pozri v časti 4.4.

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u detí sú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k zavodeniu a hyperviskozite, najmä u rizikových pacientov, vrátane dojčiat, starších pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: normálne ľudské imunoglobulíny na intravenózne použitie, ATC kód: J06BA02.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje prevažne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti infekčným agensom.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje protilátky IgG prítomné v bežnej populácii. Zvyčajne sa pripravuje zo zmesi plazmy odobratej od najmenej 1 000 darcov. Zastúpenie podtried imunoglobulínu G je takmer úmerné ako v normálnej ľudskej plazme. Adekvátne dávky tohto lieku môžu upraviť abnormálne nízke hladiny imunoglobulínu G na normálne rozmedzie.

Mechanizmus účinku pri indikáciách iných ako je substitučná liečba, nie je celkom objasnený.

Klinické štúdie

U 51 pacientov so syndrómom primárnej imunodeficiencie sa vykonala prospektívna, otvorená, nekontrolovaná štúdia. Pacienti boli zaradení do 3 vekových skupín (vek ≥ 2 roky až < 12 rokov, ≥ 12 rokov až < 16 rokov a ≥ 16 rokov až ≤ 75 rokov). Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola miera výskytu závažných bakteriálnych infekcií (*serious bacterial infections*, SBI) na jeden osoborok počas liečby. V priebehu tejto štúdie dostali pacienti celkovo 17 alebo 13 infúzií Panzygy v závislosti od toho, či ich pravidelné intervaly liečby boli každé 3 alebo 4 týždne. Dávka 0,2 – 0,8 g/kg bola podávaná pri zvyšujúcej sa rýchlosti infúzie až do maximálne 0,08 ml/kg/min. U dvoch pacientov sa objavili 4 SBI. S celkovo 50,2 rokmi expozície u pacienta bol výsledok tohto primárneho cieľového ukazovateľa 0,08 SBI/rok expozície u pacienta s hornou hranicou 99 % intervalu spoľahlivosti 0,5. Aj iné parametre účinnosti vypočítané na základe rokov expozície u pacienta ako sú iné infekcie a počet dní užívania antibiotík, neprítomnosť v škole alebo v zamestnaní a hospitalizácie z dôvodu infekcie, boli v súlade s tým, čo bolo publikované pri iných IVIg liekoch vyvinutých v minulosti.

Po tejto štúdii nasledovala rozšírená štúdia, ktorá bola vykonaná na zhodnotenie znášanlivosti Panzygy pri vysokých rýchlostiach podávania infúzie (od 0,08 ml/kg/min. až do 0,14 ml/kg/min.). Celkovo bolo zaradených 21 pacientov. Liek bol dobre tolerovaný a štúdiu dokončili všetci pacienti podľa plánu. Nežiaduce účinky súvisiace so skúšaným liekom boli hlásené u 2 detí a 2 dospelých; najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami bola nevoľnosť a bolesť hlavy.

U 40 pacientov s imunitnou trombocytopenickou purpurou s trvaním minimálne 12 mesiacov sa vykonala ďalšia prospektívna, otvorená, nekontrolovaná štúdia. Pacienti dostávali dennú dávku 1 g/kg počas 2 po sebe nasledujúcich dní. Alternatívna odpoveď (*alternative response*, AR) podľa usmernenia agentúry EMA bola definovaná ako zvýšenie počtu trombocytov na $\geq 30 \times 10^9/l$ a na minimálne dvojnásobok východiskového počtu trombocytov, potvrdené minimálne 2 separátnymi vyšetreniami s odstupom minimálne 7 dní a neprítomnosťou krvácania. AR bola pozorovaná u 24 pacientov (66,7 %).

Úplná odpoveď (*complete response*, CR) podľa usmernenia agentúry EMA bola definovaná ako dosiahnutie počtu trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a mala byť splnená počas minimálne 2 osobitných návštev s odstupom minimálne 7 dní bez nových krvácaní. CR bola pozorovaná u 18 pacientov (50,0 %).

Ak sa kritériá pre AR/CR splnili, ale následne došlo k poklesu počtu trombocytov na $< 30 \times 10^9/l$ (AR) alebo $< 100 \times 10^9/l$ (CR) alebo k poklesu počtu trombocytov na menej ako dvojnásobok východiskového počtu alebo sa vyskytlo krvácanie, použila sa strata AR/CR. V súvislosti so stratou AR došlo u 11 z 24 pacientov (45,8 %), ktorí splnili kritérium AR, k strate odpovede. Strata CR bola pozorovaná u 14 z 18 pacientov (77,8 %), ktorí splnili kritérium CR.

Účinnosť lieku PANZYGA u dospelých s chronickou zápalovou demyelinizačnou polyneuropatiou (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) sa hodnotila v prospektívnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii, do ktorej bolo zaradených 142 dospelých osôb (vo veku 18 až 83 rokov) s CIDP, u ktorých došlo k zhoršeniu zdravotnému stavu v 12-týždňovej vymývacej fáze, počas ktorej sa postupne znižovala súčasná medikácia (imunoglobulíny alebo kortikosteroidy). Z nich 124 pacientov (87,3 %) užívalo pred vstupom do štúdie kortikosteroidy a 18 pacientov (12,7 %) dostávalo IVIg. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:2:1 tak, aby najprv dostávali záťažovú dávku 2 g/kg a potom udržiavacie dávky 0,5 g/kg, 1,0 g/kg alebo 2,0 g/kg Panzygy každé 3 týždne počas 24 týždňov.

Účinnosť bola založená na podiele respondentov v skupine s Panzygou dostávajúcí 1,0 g/kg v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou (0. týždeň). Respondér bol definovaný ako pacient s poklesom aspoň o 1 bod v upravenom 10-bodovom skóre postihnutia pri zápalovej neuropatii (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT*) v 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Podiel respondérov v skupine s dávkou 1,0 g/kg bol 79,71 % (95 % IS: 68,8, 87,5), pričom 55 zo 69 pacientov bolo klasifikovaných ako respondéri.

U pacientov, u ktorých bolo pred liečbou zdokumentované zvýšenie INCAT aspoň o 1 bod, bol podiel respondentov v skupine s Panzygou dostávajúcí 1,0 g/kg 82,26 % (95 % IS: 71,0 89,8), pričom 51 zo 62 pacientov bolo klasifikovaných ako respondéri.

Účinnosť bola potvrdená výsledkami všetkých ostatných sekundárnych cieľových ukazovateľov.

Informácie o bezpečnosti získané z klinických štúdií, pozri časť 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Normálny ľudský imunoglobulín je po intravenóznom podaní okamžite a úplne biologicky dostupný v krvnom obehú príjemcu.

Distribúcia

Relatívne rýchlo sa distribuuje medzi plazmu a extravaskulárnu tekutinu, ustálený stav medzi intravaskulárnymi a extravaskulárnymi kompartmentmi sa dosahuje po približne 3 – 5 dňoch.

Eliminácia

Priemerný biologický polčas Panzygy je približne 26 – 39 dní. Biologický polčas sa medzi pacientmi môže líšiť, najmä pri primárnej imunodeficiencii.

IgG a komplexy IgG sú odbúravane v bunkách retikuloendoteliálneho systému.

Pediatrická populácia

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté výsledky farmakokinetických štúdií v rôznych pediatrických vekových skupinách v porovnaní s dospelými.

Prehľad farmakokinetických vlastností celkového IgG lieku Panzyga rozdelených podľa rozdielnych vekových skupín (medián hodnôt)

Parameter	Jednotka	Pediatrická populácia		Dospelí	Všetky vekové skupiny
		Deti	Dospievajúci		
		≥ 2 až < 12 rokov	≥ 12 až < 16 rokov	≥ 16 až ≤ 75 rokov	
		n = 13	n = 12	n = 26	n = 51
C _{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C _{min}	g/l	10,7	9,3	10,1	9,9
[rozmedzie]		[7,2 – 16,8]	[7,4 – 20,4]	[6,8 – 20,6]	[6,8 – 20,6]
AUC _{0-tau}	hod•g/l	6 957	6 826	7 224	7 182
t _{1/2}	dni	36	33	37	36

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Nevykonalí sa žiadne štúdie u náchylných pacientov týkajúce sa profylaxie osýpok pred/po expozícii. Panzyga spĺňa minimálnu hraničnú hodnotu špecifikácie účinnosti protilátok proti osýpkam 0,36x štandardu stanoveného centrom pre biologické hodnotenie a výskum (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*). Dávkovanie sa zakladá na farmakokinetických výpočtoch, ktoré zohľadňujú telesnú hmotnosť, objem krvi a polčas imunoglobulínov. Tieto výpočty predpokladajú:

- sérový titer po 13,5 dňoch = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg) To zabezpečí bezpečnostnú hranicu, ktorá je dvojnásobná v porovnaní s ochranným titrom 120 mIU/ml podľa WHO,
- sérový titer po 22 dňoch (t_{1/2}) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg),
- sérový titer po 22 dňoch (t_{1/2}) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – profylaxia pred expozíciou).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou zložkou ľudského tela.

Bezpečnosť Panzygy bola preukázaná v niekoľkých predklinických farmakologických (kardiovaskulárne, respiračné a bronchospastické účinky, trombogénny potenciál) a toxikologických štúdiách (akútna toxicita, lokálna tolerancia). Na základe týchto obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxikologických štúdií predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity na zvieratách sú nevykonateľné z dôvodu indukcie a interferencie vznikajúcich protilátok na heterológne bielkoviny. Keďže klinická skúsenosť neposkytuje žiadny dôkaz týkajúci sa karcinogénneho potenciálu imunoglobulínov, nevykonali sa žiadne experimentálne štúdie genotoxicity/karcinogenity na heterogénnych druhoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín, voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, ani s inými liekmi obsahujúcimiIVIg.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Nádobu uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa môže uchovávať pri teplote nad +8 °C a neprevyšujúcej +25 °C až do 12 mesiacov bez opätovného uchovania v chladničke počas tohto obdobia, a ak sa počas tohto obdobia nepoužije alebo ak uplynie dátum expirácie, podľa toho, čo nastane skôr, musí sa zlikvidovať.

Na vonkajší obal zaznamenať dátum, kedy sa liek vybral z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia:

1 g	v 10 ml	v 20 ml injekčnej liekovke
2,5 g	v 25 ml	v 30 ml injekčnej liekovke
5 g	v 50 ml	v 70 ml fľaštičke
6 g	v 60 ml	v 70 ml fľaštičke
10 g	v 100 ml	v 100 ml fľaštičke
3 x 10 g	v 3 x 100 ml	v 100 ml fľaštičke
20 g	v 200 ml	v 250 ml fľaštičke
3 x 20 g	v 3 x 200 ml	v 250 ml fľaštičke
30 g	v 300 ml	v 300 ml fľaštičke

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Injekčné liekovky/fľaštičky sú vyrobené zo skla typu II, uzatvorené sú brómbutylovými gumenými zátkami a utesnené hliníkovými vyklápacími viečkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím sa má teplota lieku upraviť na izbovú alebo telesnú teplotu.

Roztok má byť číry alebo mierne opalizujúci a bezfarebný alebo svetložltý.

Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice, sa nesmú použiť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0368/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025