

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Panzyga 100 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

1 ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin100 mg
(čistost vsaj 95 % IgG)

Ena viala z 10 ml vsebuje: 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala s 25 ml vsebuje: 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

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

Ena steklenica s 60 ml vsebuje: 6 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

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

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

Ena steklenica s 300 ml vsebuje: 30 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG1 65 %

IgG2 28 %

IgG3 3 %

IgG4 4 %

Največja vsebnost IgA je 300 mikrogramov/ml

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 69 mg natrija v viali s 100 ml, kar je enako 3,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna ali rumenkasta. Vrednost pH raztopine je 4,5 do 5,0, osmolalnost je ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- sindromih primarne imunske pomanjkljivosti z zmanjšano zmožnostjo tvorbe protiteles,
- sindromih sekundarne imunske pomanjkljivosti pri bolnikih z resnimi ali ponavljajočimi se bakterijskimi okužbami, pri neuspešnem zdravljenju z antibiotiki in bodisi dokazano

nezmožnostjo tvorbe specifičnih protiteles (PSAF - proven specific antibody failure)* ali ravnjo protiteles IgG v serumu < 4 g/l.

*PSAF = nezmožnost vsaj 2-kratnega povišanja titra protiteles IgG proti pnevmokoknemu polisaharidu in polipeptidnim antigenskim cepivom.

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

- primarni imunski trombocitopeniji (ITP) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev ali pred kirurškim posegom, za korekcijo števila trombocitov
- Guillain-Barréjevem sindromu
- Kawasakijski bolezni (skupaj z acetilsalicilno kislino, glejte poglavje 4.2)
- kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP - chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)
- multifokalni motorični nevropatiji (MMN)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nadomestno zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju imunske pomanjkljivosti.

Odmerjanje

Odmerek in shema odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Morda boste morali odmerek prilagoditi vsakemu bolniku posebej na podlagi kliničnega odziva. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Pri bolnikih s prekomerno telesno maso mora odmerek temeljiti na fiziološkem standardu telesne mase.

Naslednje sheme odmerjanja so navedene kot smernice.

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

S shemo odmerjanja morate doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 6 g/l ali v okviru referenčnih vrednosti za starost populacije. Ravnovesne ravni IgG dosežemo po treh do šestih mesecih od začetka zdravljenja. Priporočeni začetni enkratni odmerek je 0,4–0,8 g/kg, temu pa sledi vsake tri do štiri tedne odmerek vsaj 0,2 g/kg.

Odmerek, s katerim dosežete najnižjo raven 6 g/l, je reda velikosti 0,2–0,8 g/kg/mesec. Časovni presledek med odmerki, ko je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, je od 3 do 4 tedne.

Najnižje ravni IgG morate meriti in ocenjevati v povezavi s pogostnostjo okužb. Za zmanjšanje stopnje bakterijskih okužb bo morda potrebno odmerek povečati in si prizadevati za višje najnižje ravni.

Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot so opredeljene v poglavju 4.1)

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

Najnižje ravni IgG morate meriti in ocenjevati v povezavi s pogostnostjo okužb. Za doseganje optimalne zaščite pred okužbami morate odmerek ustrezno prilagoditi; povečanje odmerka bo morda potrebno pri bolnikih s trajno okužbo, o nižanju odmerka pa je potrebno razmisliti pri bolnikih, ki ostanejo prosti okužb.

Primarna imunska trombocitopenija (primary immune thrombocytopenia - ITP)

Na voljo sta dva možna režima zdravljenja:

- 0,8–1 g/kg prvi dan; ta odmerek lahko ponovite enkrat v roku treh dni
- 0,4 g/kg dnevno, dva do pet dni.

Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain-Barréjev sindrom

0,4 g/kg/dan; 5 dni (možnost ponovitve odmerjanja, če pride do ponovitve bolezni).

Kawasakijeva bolezen

Odmerek 2,0 g/kg dajajte kot enkratni odmerek. Bolnike morate sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP - chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

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

Vzdrževalni odmerki:

1 g/kg v obdobju 1–2 zaporednih dni vsake 3 tedne.

Učinek zdravljenja je treba ovrednotiti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih zdravljenja učinka ni, je potrebno z zdravljenjem prenehati.

Če je zdravljenje učinkovito, naj zdravnik odloči o smiselnosti dolgotrajnega zdravljenja na podlagi bolnikovega odziva in učinka vzdrževalnega zdravljenja. Odmerjanje in odmerne intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni vsakega posameznega bolnika.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)

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

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

Učinek zdravljenja je treba ovrednotiti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih zdravljenja učinka ni, je potrebno z zdravljenjem prenehati.

Če je zdravljenje učinkovito, naj zdravnik odloči o smiselnosti dolgotrajnega zdravljenja na podlagi bolnikovega odziva in učinka vzdrževalnega zdravljenja. Odmerjanje in odmerne intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni vsakega posameznega bolnika.

Priporočila za odmerjanje so povzeta v naslednji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
Nadomestno zdravljenje		
Primarna imunska pomanjkljivost	Začetni odmerek: 0,4–0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2–0,8 g/kg	vsake 3–4 tedne
Sekundarna imunska pomanjkljivost (<i>kot je opredeljena v poglavju 4.1</i>)	0,2–0,4 g/kg	vsake 3–4 tedne
Imunomodulacija		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8–1 g/kg ali 0,4 g/kg/d	prvi dan, možna ponovitev enkrat v treh dneh 2 do 5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/d	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 dni vsake 3 tedne v obdobju 1–2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	v obdobju 2–5 zaporednih dni vsake 2–4 tedne ali vsake 4–8 tednov v obdobju 2–5 dni

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0 – 18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj odmerjanje poteka za vsako indikacijo glede na telesno maso in se prilagaja na klinični izid zgoraj navedenih stanj.

Okvara jeter

Dokazov za potrebo po prilagoditvi odmerka ni na voljo.

Okvara ledvic

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

Starostniki

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

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Humani polispecifični imunoglobulin je treba infundirati intravensko z začetno hitrostjo 0,6 ml/kg/h v 30 minutah. Glejte poglavje 4.4. Če pride do neželenih učinkov, je treba bodisi upočasniti hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja postopoma poveča na največ 4,8 ml/kg/h.

Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo, ki so hitrost infundiranja 4,8 ml/kg/h dobro prenašali, se lahko hitrost infundiranja postopoma poveča na največ 8,4 ml/kg/h.

Če želite infundirati morebitni preostanek zdravila v cevki po koncu infuzije, lahko cevko izperete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino dekstroze 50 mg/ml (5 %).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (humani imunoglobulini) ali katero koli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki imajo protitelesa proti IgA; ker prejemanje zdravil, ki vsebujejo IgA, lahko privede do anafilakse.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno navesti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi

Možnim zapletom se je možno dostikrat izogniti tako, da se zagotovi, da:

- bolniki niso preobčutljivi na humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo na začetku infundirate počasi (0,6–1,2 ml/kg/h),
- se bolnike skrbno spremlja ves čas trajanja infuzije, da bi se ugotovili morebitni simptomi. Posebej pozorno je treba spremljati bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, pri katerih poteka prehod z drugega i.v. Ig zdravila, ali tiste, pri katerih je od zadnje infuzije minilo več časa, in sicer med prvo infuzijo in v prvi uri po prvi infuziji, da se odkrijejo morebitni znaki neželenih učinkov. Vse druge bolnike je treba spremljati še najmanj 20 minut po prejemu infuzije.

Pri vseh bolnikih je potrebno pri uporabi i.v. Ig naslednje:

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

V primeru neželenih učinkov je treba bodisi zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Potrebno zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti neželenih učinkov.

Infuzijske reakcije

Določeni neželeni učinki (npr. glavobol, vročinski oblivi, mrzlica, mialgija, sopenje, tahikardija, bolečine v ledvenem delu hrbta, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Priporočeno hitrost infundiranja, ki je navedena v poglavju 4.2, je treba natančno upoštevati. Bolnike je treba natančno spremljati in jih ves čas infundiranja skrbno opazovati, da se ugotovijo morebitni simptomi.

Neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih, ko bolnik preide z drugega zdravila s humanim polispecifičnim imunoglobulinom, ali v primeru, ko je od zadnje infuzije preteklo dalj časa.

- pri bolnikih z nezdravljeno okužbo, ali pri tistih, ki imajo kronično vnetje.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksa se lahko pojavi pri bolnikih

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

V primeru šoka je potrebno uvesti standardno medicinsko zdravljenje šoka.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med uporabo i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, ki naj bi bili povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri debelih bolnikih in bolnikih s predhodnimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in anamneza bolezni ožilja ali trombotičnih epizod, bolnikih s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, dolgotrajno imobiliziranih bolnikih, hudo hipovolemičnih bolnikih ter bolnikih z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi).

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

Akutna odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so odkrili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, prekomerna telesna masa, sočasno jemanje nefrotoksičnih zdravil ali starost nad 65 let.

Pred infundiranjem z i.v. Ig in nato v ustreznih intervalih je treba preveriti ledvične parametre predvsem pri bolnikih s potencialno večjim tveganjem za akutno odpoved ledvic. Pri bolnikih s tveganjem za akutno odpoved ledvic morate i.v. Ig zdravila infundirati z najmanjšo možno hitrostjo in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru okvare ledvic po potrebi prekinite zdravljenje z i.v. Ig.

Čeprav so bila ta poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni ledvični odpovedi povezana z uporabo številnih odobrenih i.v. Ig pripravkov, ki vsebujejo različne pomožne snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so poročila v zvezi s pripravki, ki vsebujejo saharozo kot stabilizator, predstavljala nesorazmerno velik delež celotnega števila vseh poročil. Pri bolnikih z dejavniki tveganja se je morda smiselno odločiti za uporabo i.v. Ig pripravkov brez saharoze. Zdravilo Panzyga ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - aseptic meningitis syndrome)

Poročali so, da se v povezavi z i.v. Ig zdravljenjem pojavlja sindrom aseptičnega meningitisa. Sindrom se običajno začne nekaj ur do 2 dni po i.v. Ig zdravljenju. Preiskave cerebrospinalne tekočine so pogosto pozitivne s pleocitozo do nekaj tisoč celic na mm³, pretežno iz granulocitne linije, in povišanimi ravnmi beljakovin do nekaj sto mg/dl.

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

Bolnike, pri katerih pride do takih znakov in simptomov, je treba temeljito nevrološko pregledati, vključno z analizo cerebrospinalne tekočine, da izključimo druge vzroke meningitisa.

S prekinitvijo i.v. Ig zdravljenja je prišlo v nekaj dneh do remisije AMS brez posledic.

Hemolitična anemija

Pripravki i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa proti krvni skupini, ki lahko učinkujejo kot hemolizini in *in vivo* sprožijo pritrjevanje imunoglobulinov na rdeče krvne celice, kar povzroči pozitivno direktno antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in v redkih primerih povzroči hemolizo. Hemolitična anemija se lahko razvije po zdravljenju z i.v. Ig zaradi večje sekvestracije rdečih krvnih celic. Prejemnike i.v. Ig je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov hemolize (glejte poglavje 4.8.).

Nevtropenija/levkopenija

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

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so poročali o nekardiogenem pljučnem edemu [s transfuzijo povezani akutni poškodbi pljuč (TRALI - Transfusion Related Acute Lung Injury)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, povišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se navadno pojavijo v prvih 6 urah transfuzije, pogosto v 1–2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig opazovati in v primeru s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč infundiranje i.v. Ig nemudoma ustaviti. TRALI je potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

Motnje pri seroloških preiskavah

Po prejemanju imunoglobulinov lahko prehodno zvišanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči lažno pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasiven prenos protiteles proti antigenom eritrocitov (npr. A, B, D) lahko ovira nekatere serološke preiskave, tudi direktni antiglobulinski test (DCT - direktni Coombsov test).

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, nastalih zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, so med drugim: selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo in odstranitev virusov v proces izdelave zdravila. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev nalezljivih bolezni. To velja tudi za doslej še neznan ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Navedeni postopki so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV, ter proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19.

Obstajajo pomirjajoče klinične izkušnje o tem, da se virus hepatitisa A in parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, in domnevamo tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Panzyga

To zdravilo vsebuje 69 mg natrija v viali z 100 ml, kar je enako 3,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJENA virusna cepiva

Uporaba imunoglobulinov lahko za najmanj 6 tednov in do 3 mesece zmanjša učinkovitost cepiv z živimi oslABLJENIMI virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam. Po uporabi tega zdravila morajo preteči 3 meseci, preden je lahko bolnik cepljen z živim oslABLJENIM virusnim cepivom. V primeru ošpic lahko učinek oslABLITVE cepiva traja do enega leta. Zato je treba pri bolnikih, ki bodo dobili cepivo proti ošpicam, preveriti količino protiteles v krvi.

Diuretiki Henlejeve zanke

Izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke.

Pediatrična populacija

Navedena medsebojna delovanja veljajo za odrasle in otroke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti tega zdravila v času nosečnosti pri človeku še niso ugotavljali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, zato je pri dajanju tega zdravila nosečnicam in doječim materam potrebna previdnost. Pokazalo se je, da i.v. Ig zdravila prehajajo skozi posteljico, ta pojav je vse izrazitejši v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z uporabo imunoglobulinov kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ter novorojenčka.

Dojenje

Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Ne pričakujemo negativnih učinkov na dojene novorojenčke/otroke.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Panzyga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolniki, ki pa imajo med zdravljenjem neželene učinke, morajo počakati, da le-ti izzvenijo, preden lahko vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so povezani s humanimi polispecifičnimi imunoglobulini (po padajoči pogostnosti) vključujejo (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotico, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artalgijo, nizek krvni tlak in zmerne bolečine v ledvenem delu hrbta
- reverzibilne hemolitične reakcije, zlasti pri tistih bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB in (v redkih primerih) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija
- (v redkih primerih) nenadno znižanje krvnega tlaka in, v posameznih primerih, anafilaktični šok, celo pri bolnikih, ki pri predhodnem zdravljenju niso pokazali znakov preobčutljivosti
- (v redkih primerih) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom – neznana pogostnost)
- (zelo redko) trombembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoka venska tromboza
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa
- primere povečanja serumske koncentracije kreatinina in/ali akutne ledvične odpovedi
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI)

Neželeni učinki v obliki preglednice

V spodnji preglednici so neželeni učinki predstavljeni v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov po MedDRA (organski sistemi in prednostni izrazi).

Pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki so znotraj vsakega organskega sistema predstavljeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih študijah z zdravilom Panzyga:

Organski sistemi po MedDRA v zaporedju:	Neželeni učinek	Pogostnost na infundiranje	Pogostnost na bolnika
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemoliza†, anemija, levkopenija	Občasni	Pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	Pogosti	Zelo pogosti
	----- aseptični meningitis, hipestezija, omotica	Občasni	Pogosti
Očesne bolezni	očesni pruritus	Občasni	Pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečine v ušesu	Občasni	Pogosti
Srčne bolezni	tahikardija	Občasni	Pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija	Občasni	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	Občasni	Pogosti
Bolezni prebavil	navzea	Pogosti	Zelo pogosti
	----- bruhanje, bolečine v trebuhu, nelagodje v trebuhu	Občasni	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	Občasni	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine ali togost	Občasni	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	Pogosti	Zelo pogosti
	----- mrzlica, bolečine v prsnem košu, bolečine, občutek mrazu, astenija, utrujenost, pruritus na mestu injiciranja	Občasni	Pogosti
Preiskave	zvišani jetrni encimi	Občasni	Pogosti

† subklinični primer

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja zdravila Panzyga
Pogostnosti neželenih učinkov, poročanih v obdobju trženja, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Organski sistemi po MedDRA v zaporedju:	Neželeni učinek (PT - prednostni izrazi)	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija, preobčutljivost	neznana
Psihiatrične motnje	tesnoba	neznana
Bolezni živčevja	hipestezija, parestezija, tremor	neznana
Srčne bolezni	tahikardija	neznana
Žilne bolezni	hipertenzija	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, dispneja	neznana
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, driska	neznana
Bolezni kože in podkožja	eritem, pruritus, izpuščaj, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazem, bolečine v vratu, bolečine v okončini	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, utrujenost, občutek vročine, splošno slabo počutje	neznana

Pri zdravljenju z i.v. Ig so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi po dajanju zdravila Panzyga:

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	anafilaktoidna reakcija, angionevrotični edem, obrazni edem
Presnovne in prehranske motnje	preobremenitev s tekočinami, (psevdo)hiponatriemija
Psihiatrične motnje	agitacija, zmedenost, živčnost
Bolezni živčevja	možganskožilni dogodek, koma, izguba zavesti, konvulzije, encefalopatija, migrena, motnje govora, fotofobija
Srčne bolezni	srčni zastoj, angina pectoris, bradikardija, palpitanje, cianoza
Žilne bolezni	odpoved ali kolaps periferne cirkulacije, flebitis, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna odpoved, apneja, akutni sindrom dihalne stiske, pljučni edem, bronhospazem, hipoksija, sopenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	jetna disfunkcija
Bolezni kože in podkožja	Steven-Johnsonov sindrom, epidermoliza, ekfoliacija kože, ekcem, (bulozni) dermatitis, alopecija
Bolezni sečil	ledvične bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja, vročinski oblivi, gripi podobna bolezen, zardevanje, edem, letargija, občutek sklenjenja, hiperhidroza
Preiskave	pozitivni direktni Coombsov test, lažno zvišana raven sedimentacije eritrocitov, zmanjšana nasičenost s kisikom

Opis izbranih neželenih učinkov

Za opis izbranih neželenih učinkov, kot so preobčutljivostne reakcije, trombembolija, akutna ledvična odpoved, sindrom aseptičnega meningitisa in hemolitične anemije glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so bili enaki kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: imunoglobulini, humani imunoglobulini za intravaskularno aplikacijo, oznaka ATC: J06B A02.

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

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Običajno se pripravlja iz združene plazme najmanj 1000 darovanih enot. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je zelo podobna porazdelitvi teh podskupin v nativni človeški plazmi. Z ustreznimi odmerki humanega polispecifičnega imunoglobulina lahko prenizko koncentracijo imunoglobulina G povečamo do normalnih vrednosti.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, kjer ne gre za nadomestno zdravljenje, ni popolnoma pojasnen.

Klinične študije

Izvedli so prospektivno, odprto, nenadzorovano študijo z 51 bolniki s sindromi primarne imunske pomanjkljivosti. Bolnike so vključevali v 3 starostne stratumne (≥ 2 leti in < 12 let, ≥ 12 let in < 16 let in ≥ 16 let in ≤ 75 let). Primarni opazovani dogodek študije je bila stopnja resnih bakterijskih okužb na osebo/leto zdravljenja. Bolniki so skupaj prejeli 17 ali 13 infuzij zdravila Panzyga v času te študije, odvisno od tega, ali so bili njihovi redni intervali zdravljenja vsake 3 ali 4 tedne. Odmerek je bil 0,2–0,8 g/kg in je bil infundiran z naraščajočo hitrostjo infundiranja do največ 0,08 ml/kg/min. Dva bolnika sta imela 4 resne bakterijske okužbe. S skupaj 50,2 let izpostavljenosti bolnikov, je bil rezultat primarnega opazovanega dogodka 0,08 resnih bakterijskih okužb/leto izpostavljenosti bolnika z zgornjo 99-% mejo intervala zaupanja 0,5. Tudi drugi parametri učinkovitosti, izračunani na leto izpostavljenosti bolnika, kot so druge okužbe in dnevi z uporabo antibiotikov, odsotnost iz šole ali od dela in hospitalizacija zaradi okužbe, so bili skladni z objavljenimi podatki za druge, prej razvite i.v. IG.

Študiji je sledil podaljšek, ki so ga izvedli z namenom oceniti prenašanje zdravila Panzyga pri dajanju z večjo hitrostjo infundiranja (od 0,08 ml/kg/min do 0,14 ml/kg/min). Skupaj je bilo vključenih 21 bolnikov. Zdravilo so bolniki dobro prenašali in vsi so študijo zaključili, kot je bilo načrtovano. O neželenih učinkih, povezanih s študijskim zdravilom, so poročali pri 2 otrocih in 2 odraslih; najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila navzea in glavobol.

Dodatna prospektivna, odprta, nenadzorovana študija je bila opravljena s 40 bolniki z imunsko trombocitopenično purpuro in je trajala vsaj 12 mesecev. Bolniki so 2 zaporedna dneva prejeli dnevni odmerek 1 g/kg. Alternativni odziv v skladu s smernicami EMA je bil opredeljen kot zvišanje števila trombocitov na $\geq 30 \times 10^9/l$ in vsaj dvakratno število trombocitov glede na izhodišče, potrjeno ob 2 ločenih priložnostih z vsaj 7-dnevnim intervalom, ter odsotnost krvavitve. Alternativni odziv so opazili pri 24 bolnikih (66,7 %).

Popolni odziv v skladu s smernicami EMA je bil opredeljen kot doseženo število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, potrjeno ob vsaj 2 ločenih obiskih z vsaj 7-dnevnim intervalom, brez novih krvavitev. Popolni odziv so opazili pri 18 bolnikih (50,0 %).

Kot izguba alternativnega/popolnega odziva se upoštevajo primeri, v katerih so bili izpolnjeni pogoji za alternativni/popolni odziv, a se je zaradi kasnejšega poslabšanja število trombocitov zmanjšalo na $< 30 \times 10^9/l$ (alternativni odziv) ali $< 100 \times 10^9/l$ (popolni odziv) ali se je število trombocitov zmanjšalo na manj kot dvakratno število glede na izhodišče ali je prišlo do krvavitve. Do izgube alternativnega odziva je prišlo pri 11 od 24 bolnikov (45,8 %), ki so izpolnili kriterije za alternativni odziv. Do izgube popolnega odziva je prišlo pri 14 od 18 bolnikov (77,8 %), ki so izpolnili kriterije za popolni odziv.

Za informacije o varnosti, pridobljene iz kliničnih študij, glejte poglavje 4.8.

Pediatrična populacija

Večjih razlik v deležu otrok ali mladostnikov z neželenimi učinki v primerjavi z odraslimi ni bilo. Neželeni učinki, povezani z organskim sistemom "Infekcijske in parazitske bolezni" so bili najpogostejši neželeni učinki v vseh starostnih skupinah; vendar so o njih z večjim odstotkom poročali pri otrocih in mladostnikih. Enako razliko so opazili pri neželenih učinkih na prebavila. Opazili so tudi, da je bil odstotek bolnikov, ki so imeli neželene učinke organskega sistema "Bolezni kože in podkožja", večji v starostni skupini otrok.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Humani polispecifični imunoglobulin je po intravenski uporabi takoj in v celoti biološko uporaben v krvnem obtoku prejemnika. Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilnimi tekočinami; po približno 3–5 dneh nastopi ravnovesje med znotrajžilnimi in zunajžilnimi razdelki.

Povprečni razpolovni čas zdravila Panzyga je od 26 do 39 dni. Ta razpolovni čas se lahko razlikuje glede na bolnika, še posebej pri primarni imunski pomanjkljivosti.

IgG in kompleksi z IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Pediatrična populacija

Rezultati farmakokinetični študij v različnih pediatričnih starostnih skupinah so povzeti v spodnji preglednici in primerjani z odraslimi.

Pregled farmakokinetičnih značilnosti skupnega IgG za zdravilo Panzyga razdeljeno na različne starostne skupine (mediane vrednosti)

Paramete r	Enota	Pediatrična populacija		Odrasli	Vse starostne skupine
		Otroci	Mladostniki		
		≥ 2 do < 12 let	≥ 12 do < 16 let	≥ 16 do ≤ 75 let	
		N = 13	N = 12	N = 26	N = 51
C _{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C _{min} [območje]	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}	dni	36	33	37	36

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so normalne sestavine človeškega telesa.

Varnost zdravila Panzyga je bila dokazana v več predkliničnih farmakoloških študijah varnosti (kardiovaskularni, dihalni in bronhospastični učinki, trombogeni potencial) in toksikoloških študijah (akutna toksičnost, lokalna toleranca). Predklinični podatki na podlagi teh običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in toksičnosti za razmnoževanje pri živalih so neizvedljive zaradi indukcije razvoja protiteles proti heterolognim beljakovinom in motenj, ki jih povzročajo ta protitelesa. Ker klinične izkušnje niso dale dokazov za kancerogeni potencial imunoglobulinov, niso izvedli eksperimentalnih študij genotoksičnosti/kancerogenosti pri heterogenih vrstah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Glicin, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi zdravili i.v. Ig.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo se lahko do 12 mesecev shranjuje pri temperaturah nad +8 °C in pod +25 °C, pri čemer ga v tem obdobju ni treba dajati v hladilnik; po tem obdobju ga je treba zavreči, če se ne uporabi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranja:

1 g	v 10 ml	v 20-ml viali
2,5 g	v 25 ml	v 30-ml viali
5 g	v 50 ml	v 70-ml steklenici
6 g	v 60 ml	v 70-ml steklenici
10 g	v 100 ml	v 100-ml steklenici
3 x 10 g	v 3 x 100 ml	v 100-ml steklenici
20 g	v 200 ml	v 250-ml steklenici
3 x 20 g	v 3 x 200 ml	v 250-ml steklenici
30 g	v 300 ml	v 300-ml steklenici

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Viale/steklenice so iz stekla tipa II in zaprte z zamaški iz bromobutilne gume ter zatesnjene z aluminijastimi dvižnimi zaporkami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo pred uporabo ogrejte na sobno ali telesno temperaturo.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna ali rumenkasta.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zaradi možnosti bakterijske kontaminacije morate preostalo vsebino zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/16/02129/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 6. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 9. 2020