

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Panzyga, 100 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin normalni, ljudski (i.v. Ig)

Jedan ml sadrži:

Imunoglobulin normalni, ljudski.....100 mg
(čistoća od najmanje 95% IgG-a)

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 1 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna bočica od 25 ml sadrži: 2,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 50 ml sadrži: 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 60 ml sadrži: 6 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 100 ml sadrži: 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 200 ml sadrži: 20 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 300 ml sadrži: 30 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Distribucija podskupina IgG (pribl. vrijednosti):

IgG ₁	65%
IgG ₂	28%
IgG ₃	3%
IgG ₄	4%

Maksimalni sadržaj IgA je 300 mikrograma/ml

Proizvedeno iz plazme ljudskih donora.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 69 mg natrija po bočici od 100 ml, što odgovara 3,45% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Otopina je bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedožuta. Vrijednost pH otopine je 4,5 do 5,0, a osmolarnost je ≥ 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- sindroma primarne imunodefijencije (PID) s poremećenom proizvodnjom protutijela;
- sekundarnih imunodefijencija (SID) u bolesnika koji pate od teških ili opetovanih infekcija, nedjelotvornog antimikrobnog liječenja te dokazanog zatajenja specifičnih protutijela (engl. *proven specific antibody failure*, PSAF)* ili razine IgG-a u serumu < 4 g/l.

*PSAF = nemogućnost postizanja najmanje 2-strukog povećanja titra protutijela IgG protiv pneumokoknog cjepiva s polisaharidnim i polipeptidnim antigenima

Imunomodulacija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- primarne imune trombocitopenije (ITP) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja ili prije kirurškog zahvata kako bi se popravio broj trombocita;
- Guillain Barréovog sindroma;
- Kawasakijske bolesti (u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom; vidjeti dio 4.2);
- kronične upalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije (KUDP);
- multifokalne motorne neuropatije (MMN).

4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesnu terapiju treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju imunodefijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Dozu će možda trebati prilagoditi svakom bolesniku ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu na temelju tjelesne težine možda će trebati prilagoditi u pothranjenih i pretilih bolesnika. U pretilih bolesnika potrebno je temeljiti dozu na fiziološkoj, standardnoj, tjelesnoj težini.

Sljedeći režimi doziranja dani su kao smjernica.

Nadomjesna terapija kod sindroma primarne imunodefijencije (PID)

Režimom doziranja se mora postići najniža razina IgG-a (mjerena prije sljedeće infuzije) od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za dob populacije. Za postizanje ravnoteže (razine IgG-a u stanju dinamičke ravnoteže) potrebno je tri do šest mjeseci nakon početka terapije. Preporučena početna doza je 0,4-0,8 g/kg primijenjena jedanput, nakon čega slijedi najmanje 0,2 g/kg svaka tri do četiri tjedna.

Doza potrebna da se postigne najniža razina od 6 g/l je reda veličine od 0,2-0,8 g/kg/mjesec. Kad se postigne ravnotežno stanje, interval doziranja varira od 3-4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procjenjivati u kombinaciji s incidencijom infekcije. Radi smanjivanja stope bakterijskih infekcija može biti potrebno povećati doziranje i posegnuti za višim vrijednostima najnižih razina.

Sekundarne imunodefijencije (kao što je definirano u dijelu 4.1)

Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg svaka tri do četiri tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procjenjivati u kombinaciji s incidencijom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi radi postizanja optimalne zaštite protiv infekcija, u bolesnika s postojanom infekcijom može biti potrebno povećanje doze; smanjivanje doze može se razmotriti kada bolesnik više nema infekciju.

Primarna imuna trombocitopenija (ITP)

Postoje dva alternativna rasporeda liječenja:

- 0,8–1 g/kg prvog dana; ova se doza može ponoviti jedanput unutar 3 dana
- 0,4 g/kg primjenjivana dnevno tijekom dva do pet dana.

U slučaju relapsa liječenje se može ponoviti.

Guillain Barréov sindrom

0,4 g/kg/dan tijekom 5 dana (u slučaju relapsa može se ponoviti doziranje).

Kawasakijeva bolest

Primijeniti 2,0 g/kg kao jednu dozu. Bolesnici istodobno moraju primati terapiju acetilsalicilatnom kiselinom.

Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KUDP)

Početna doza: 2 g/kg razdijeljeno tijekom 2-5 uzastopna dana.

Doze održavanja:

1 g/kg tijekom 1-2 uzastopna dana svaka 3 tjedna.

Nakon svakog ciklusa potrebno je ocijeniti učinak liječenja; ako nakon 6 mjeseci nije vidljiv učinak liječenja, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje djelotvorno, liječnik treba odlučiti o dugoročnom liječenju na temelju odgovora bolesnika i odgovora na terapiju održavanja. Možda će trebati prilagoditi doziranje i intervale prema pojedinačnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Početna doza: 2 g/kg primijenjeno tijekom 2-5 uzastopna dana.

Doze održavanja: 1 g/kg tijekom svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana.

Nakon svakog ciklusa potrebno je ocijeniti učinak liječenja; ako nakon 6 mjeseci nije vidljiv učinak liječenja, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje djelotvorno, liječnik treba odlučiti o dugoročnom liječenju na temelju odgovora bolesnika i odgovora na terapiju održavanja. Možda će trebati prilagoditi doziranje i intervale prema pojedinačnom tijeku bolesti.

Preporuke za doziranje sažete su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost injekcije
Nadomjesna terapija		
Sindromi primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4–0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2–0,8 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Sekundarna imunodeficijencija (kao što je definirano u 4.1)	0,2–0,4 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Imunomodulacija		
Primarna imuna trombocitopenija	0,8–1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	na dan 1, može se ponoviti jedanput unutar 3 dana tijekom 2-5 dana
Guillain Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednoj dozi u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KUDP)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2-5 dana svaka 3 tjedna tijekom 1-2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg ili 2 g/kg	tijekom 2-5 uzastopnih dana svaka 2-4 tjedna ili svakih 4-8 tjedana tijekom 2-5 dana

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) nije različito od onog u odraslih jer je doziranje za svaku indikaciju dano prema tjelesnoj težini i prilagođeno kliničkom ishodu prethodno spomenutih stanja.

Oštećenje jetre

Nema dostupnih dokaza da bi se zahtijevala prilagodba doze.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze osim u slučaju kliničke opravdanosti, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze osim u slučaju kliničke opravdanosti, vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Ljudski normalni imunoglobulin mora se infundirati intravenski pri početnoj brzini od 0,6 ml/kg/h tijekom 30 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju nuspojave mora se smanjiti brzina primjene ili prekinuti infuzija. Ako se dobro podnosi, brzina primjene može se postupno povećati na najviše 4,8 ml/kg/h.

Kod bolesnika s PID-om koji su dobro podnosili brzinu infuzije od 4,8 ml/kg/h, brzina se može dodatno postepeno povećati na najviše 8,4 ml/kg/h.

Kako bi se infundirao sav lijek koji je možda zaostao u infuzijskim cijevima na kraju infuzije, cijevi se mogu isprati 0,9%-tnom fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom dekstroze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudske imunoglobuline) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dijelove 4.4 i 6.1).

Bolesnici s izoliranim manjkom IgA koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena lijekova koji sadrže IgA može izazvati anafilaksu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjere opreza pri uporabi

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći ako se osigura da bolesnici:

- nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin početnim sporim injiciranjem lijeka (0,6-1,2 ml/kg/sat)
- budu pod pažljivim praćenjem kako bi se uočila pojava svih simptoma tijekom razdoblja infuzije. Radi otkrivanja potencijalno štetnih znakova potrebno je tijekom prve infuzije i tijekom prvih sat vremena nakon prve infuzije naročito nadzirati bolesnike koji nikad nisu primili ljudski normalni imunoglobulin, bolesnike koji su prešli s drugog i.v.Ig lijeka ili kod dugog intervala nakon prethodne infuzije. Sve druge bolesnike nužno je nadzirati tijekom najmanje 20 minuta nakon primjene.

U svih bolesnika, primjena i.v.Ig zahtijeva:

- odgovarajuću hidraciju prije infuzije i.v.Ig
- kontrolu izlučivanja urina
- kontrolu razine kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

U slučaju nuspojave, treba ili smanjiti brzinu primjene ili zaustaviti infuziju. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i ozbiljnosti nuspojave.

Infuzijska reakcija

Određene nuspojave (npr. glavobolja, crvenilo kože, zimica, mialgija, piskanje, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Strogo se mora pridržavati brzine infuzije preporučene u dijelu 4.2. Bolesnike se mora pomno nadzirati i pažljivo promatrati kako bi se uočila pojava bilo kojih simptoma tijekom razdoblja infuzije.

Nuspojave se mogu češće javiti:

- u bolesnika koji primaju ljudske normalne imunoglobuline po prvi put ili u rijetkim slučajevima kada se terapija jednim ljudskim normalnim imunoglobulinom zamjeni drugim ili kada postoji dugo razdoblje od prethodne infuzije
- u bolesnika s neliječenom infekcijom ili postojećom kroničnom upalom.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Može se razviti anafilaksa u bolesnika

- s nedetektibilnim IgA koji imaju protutijela protiv IgA
- koji su tolerirali prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Tromboembolija

Postoji klinički dokaz povezanosti primjene i.v.Ig-a s tromboembolijskim događajima poput infarkta miokarda, cerebrovaskularnog događaja (uključujući moždani udar), plućne embolije i duboke venske tromboze za koju se pretpostavlja da je povezana s relativnim porastom viskoznosti krvi uslijed velikog dotoka imunoglobulina u bolesnika pod rizikom. Potreban je oprez prilikom propisivanja i infundiranja i.v.Ig-a u pretilih bolesnika te u bolesnika s prethodno postojećim faktorima rizika za trombotske događaje (poput uznapredovale dobi, hipertenzije, dijabetesa melitusa i anamneze vaskularne bolesti ili trombotičkih epizoda, bolesnika sa stečenim ili nasljednim trombofilijским poremećajima, bolesnika koji su dulje vrijeme nepokretni, bolesnika s teškom hipovolemijom, bolesnika s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s tromboembolijskim nuspojavama nužno je primijeniti i.v.Ig-e pri najmanjoj mogućoj brzini infuzije i dozi.

Akutno zatajenje bubrega

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji primaju terapiju i.v.Ig-a. U većini slučajeva identificirani su čimbenici rizika poput prethodno postojeće bubrežne insuficijencije, dijabetesa melitusa, hipovolemije, prekomjerne tjelesne težine, istodobno primjenjivanih nefrotoksičnih lijekova ili dobi iznad 65 godina.

Prije infuzije i.v.Ig i ponovno u odgovarajućim intervalima potrebno je ocijeniti parametre bubrega, naročito u bolesnika za koje je ocijenjeno da imaju potencijalno povećani rizik za nastanak akutnog zatajenja bubrega. U bolesnika s rizikom od akutnog zatajenja bubrega i.v.Ig lijekove bi trebalo primijeniti najmanjom brzinom i u najmanjoj primjenjivoj dozi. U slučaju oštećenja bubrega, potrebno je razmotriti prekid terapije i.v.Ig-a.

Iako su izvješća o bubrežnoj disfunkciji i akutnom zatajenju bubrega povezana s uporabom mnogih odobrenih i.v.Ig lijekova koji sadrže različite pomoćne tvari poput saharoze, glukoze i maltoze, oni koji sadrže saharozu kao stabilizator odgovorni su za nesrazmjeran udio od ukupnog broja. U bolesnika pod rizikom, potrebno je razmotriti uporabu i.v.Ig lijekova koji ne sadrže te pomoćne tvari. Panzyga ne sadrži saharozu, maltozu ili glukozu.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Opisano je da se sindrom aseptičnog meningitisa javlja u kombinaciji s i.v.Ig liječenjem. Sindrom obično započinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon i.v.Ig liječenja. Ispitivanja cerebrospinalne tekućine često su pozitivna s pleocitozom od nekoliko tisuća stanica po mm³, poglavito iz granulocitnih serija te s povišenim razinama proteina do nekoliko stotina mg/dl.

AMS se može javiti češće u kombinaciji s visokim dozama (2 g/kg) u i.v.Ig liječenju.

Bolesnici koji pokazuju takve znakove i simptome trebaju primiti temeljiti neurološki pregled, uključujući ispitivanje CSF-a kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid i.v.Ig liječenja rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

i.v.Ig lijekovi mogu sadržavati protutijela krvnih grupa koja mogu djelovati kao hemolizini i inducirati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica imunoglobulinima, uzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) te rijetko hemolizu. Nakon i.v.Ig terapije može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica (RBC). Primatelje i.v.Ig-a nužno je nadzirati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, prijavljeni su nakon liječenja i.v.Ig-om. Ovo se obično javlja unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene i.v.Ig-a i spontano nestaje unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (eng. *Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI*)

Postoje izvještaji o nekardiogenom plućnom edemu [akutnom oštećenju pluća povezanom s transfuzijom (TRALI)] u bolesnika liječenih i.v.Ig-om. TRALI je obilježen teškom hipoksijom, dispnejom, tahipnejom, cijanozom, vrućicom i hipotenzijom. Simptomi TRALI tipično nastaju tijekom transfuzije ili unutar 6 sati nakon nje, često unutar 1-2 sata. Stoga se primatelji i.v.Ig infuzije moraju nadzirati radi uočavanja plućnih nuspojava, a slučaju njihove pojave i.v.Ig infuzija mora se odmah prekinuti. TRALI je stanje potencijalno opasno po život koje zahtijeva hitno zbrinjavanje na jedinici intenzivnog liječenja.

Interferencija sa serološkim pretragama

Nakon primjene imunoglobulina prolazni porast različitih pasivno prenesenih protutijela u bolesnikovu krv može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških pretraga.

Pasivni prijenos protutijela na antigene eritrocita, primjerice A, B, D može interferirati s nekim serološkim pretragama na protutijela na eritrocite primjerice s direktnim antiglobulinskim testom (DAT, direktni Coombsov test).

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir donora, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije i uključivanje učinkovitih koraka tijekom proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agenasa. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitim za viruse s ovojnicom poput HIV-a, HBV-a i HCV-a, te za viruse bez ovojnice HAV i parvovirus B19.

Postoji uvjerljivo kliničko iskustvo glede izostanka prijenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 s imunoglobulinima te se također pretpostavlja da sadržaj protutijela čini važan doprinos virusnoj sigurnosti.

Važne informacije o nekim sastojcima Panzyge

Ovaj lijek sadrži 69 mg natrija po bočici od 100 ml, što odgovara 3,45% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se kako na odrasle tako i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može oslabiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva poput cjepiva protiv ospica, rubeole, zaušnjaka i vodenih kozica tijekom razdoblja od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Nakon primjene ovog lijeka mora proći razdoblje od 3 mjeseca prije cijepjenja živim atenuiranim virusnim cjepivima. U slučaju ospica, ovo slabljenje djelotvornosti cjepiva može potrajati do 1 godine. Stoga se u bolesnika koji primaju cjepivo protiv ospica mora provjeriti status protutijela.

Diuretici Henleove petlje

Izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije odnose se kako na odrasle tako i na djecu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost ovog lijeka za primjenu u trudnoći nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se samo s oprezom smije davati trudnicama i dojiljama. Dokazano je da i.v.Ig lijekovi prolaze kroz posteljicu i to povećano tijekom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima sugerira da se ne trebaju očekivati štetni učinci na tijek trudnoće ili na fetus i novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima sugerira da se ne trebaju očekivati štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Panzyga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je da bolesnici u kojih se jave nuspojave, pričekaju da one nestanu prije no što upravljaju vozilima ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (u padajućoj učestalosti) obuhvaćaju (vidjeti također dio 4.4):

- zimicu, glavobolju, omaglicu, vrućicu, povraćanje, alergijske reakcije, mučninu, artralgiju, niski krvni tlak i umjerenu bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije; naročito u bolesnika s krvnim grupama A, B i AB te (rijetko) hemolitičku anemiju koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka, a u izoliranim slučajevima anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost u prethodnim primjenama
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus - učestalost nepoznata)
- (vrlo rijetko) tromboembolijske reakcije poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije, dubokih venskih tromboza
- slučajeve reverzibilnog aseptičkog meningitisa
- slučajeve povećane razine serumskog kreatinina i/ili akutnog zatajenja bubrega.
- slučajeve akutnog oštećenja pluća povezanog s transfuzijom (TRALI).

Tablični popis nuspojava

Tablica prikazana u nastavku u skladu je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma (Preferred Term Level)).

Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su prikazane prema silaznoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima Panzyge:

MedDRA klasifikacija organskih sustava prema redoslijedu:	Nuspojava	Učestalost po infuziji	Učestalost po bolesniku
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hemoliza†, anemija, leukopenija	Manje često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Vrlo često
	----- Aseptički meningitis, hipoesteziya, omaglica	Manje često	Često
Poremećaji oka	Pruritus oka	Manje često	Često
Poremećaji uha i labirinta	Bol u uhu	Manje često	Često
Srčani poremećaji	Tahikardija	Manje često	Često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Manje često	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Kašalj	Manje često	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često	Vrlo često
	----- Povraćanje, bol u trbuhu, nelagoda u trbuhu	Manje često	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Manje često	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol ili ukočenost	Manje često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Često	Vrlo često
	----- Zimica, bol u prsima, bol, osjećaj hladnoće, astenija, umor, pruritus na mjestu infuzije	Manje često	Često
Pretrage	Povišeni jetreni enzimi	Manje često	Često

† subkličički slučaj

Sljedeće reakcije prijavljene su nakon stavljanja Panzyge u promet.

Učestalost prijavljenih reakcija nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

MedDRA klasifikacija organskih sustava prema redoslijedu:	Nuspojava (bolesnik)	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktička reakcija, preosjetljivost	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Tjeskoba	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Hipoesteziya, paresteziya, tremor	Nepoznato
Srčani poremećaji	Tahikardija	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Kašalj, dispneja	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, proljev	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog sustava	Eritem, pruritus, osip, urtikarija	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Spazam mišića, bol u vratu, bol u ekstremitetu	Nepoznato

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, nelagoda u prsima, bol u prsima, umor, osjećaj vrućine, malaksalost	Nepoznato
---	---	-----------

Sljedeće reakcije prijavljene su uz liječenje i.v.Ig-a i mogu se također javiti nakon primjene Panzyge:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktoidna reakcija, angioneurotski edem, edem lica
Poremećaji metabolizma i prehrane	Preopterećenje tekućinom, (pseudo)hiponatrijemija
Psijatrijski poremećaji	Agitacija, stanje konfuzije, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	Cerebrovaskularni događaj, koma, gubitak svijesti, konvulzije, encefalopatija, migrena, poremećaj govora, fotofobija
Srčani poremećaji	Srčani arrest, angina pectoris, bradikardija, palpitacije, cijanoza
Krvožilni poremećaji	Zatajenje periferne cirkulacije ili kolaps, flebitis, bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Zatajenje disanja, apneja, akutni respiratorni distresni sindrom, plućni edem, bronhospazam, hipoksija, piskanje u plućima
Poremećaji jetre i žuči	Disfunkcija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Stevens-Johnsonov sindrom, epidermoliza, ekfolijacija kože, ekcem, (bulozni) dermatitis, alopecija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Bol u bubregu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu injekcije, navala vrućine, bolest nalik gripi, crvenilo kože, edem, letargija, osjećaj pečenja, hiperhidroza
Pretrage	Pozitivan direktni Coombsov test, lažno povišena brzina sedimentacije eritrocita, smanjena zasićenost kisikom

Opis odabranih nuspojava

Za opis odabranih nuspojava poput reakcija preosjetljivosti, tromboembolije, akutnog zatajenja bubrega, sindroma aseptičnog meningitisa i hemolitičke anemije vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su iste kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati preopterećenje tekućinom i hiperviskoznost, naročito u bolesnika pod rizikom, uključujući starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem srca ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06B A02.

Ljudski normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela protiv infektivnih agenasa.

Ljudski normalni imunoglobulin sadrži IgG protutijela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz pulirane plazme koja sadrži najmanje 1000 donacija. Ima distribuciju imunoglobulina podvrsta G blisko proporcionalnu onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu povratiti nenormalno niske razine imunoglobulina G u normalni raspon.

Mehanizam djelovanja u indikacijama različitim od nadomjesne terapije nije potpuno razjašnjen.

Klinička ispitivanja

Prospektivno, otvoreno, nekontrolirano ispitivanje provedeno je u 51 bolesnika sa sindromima primarne imunodeficijencije. Bolesnici su bili uključeni u 3 dobne razine (≥ 2 godine i < 12 godina, ≥ 12 godina i < 16 godina i ≥ 16 godina i ≤ 75 godina). Primarni ishod ispitivanja bio je udio ozbiljnih bakterijskih infekcija (SBI, od engl. *serious bacterial infections*) po osobi-godini u liječenju. Bolesnici su primili ukupno 17 ili 13 infuzija Panzyge tijekom ovog ispitivanja ovisno o tome jesu li njihovi redoviti intervali liječenja bili svaka 3 ili 4 tjedna. Doza je iznosila 0,2-0,8 g/kg i infundirala se pri rastućim brzinama infuzije do najviše 0,08 ml/kg/min. Dva bolesnika doživjela su 4 SBI-a. S ukupno 50,2 godine izloženosti bolesnika, rezultat ovog primarnog ishoda iznosio je 0,08 SBI-ova po godini izloženosti bolesnika s gornjom granicom 99%-tnog intervala pouzdanosti od 0,5. Također su i drugi parametri djelotvornosti izračunati prema godinama izlaganja bolesnika, poput drugih infekcija i dana primjene antibiotika, izostanka iz škole ili posla i hospitalizacija zbog infekcije, bili u skladu s podacima objavljenim za druge, prethodno razvijene i.v.Ig-e.

Nakon ovog ispitivanja uslijedio je produžetak ispitivanja koji je proveden kako bi se procijenila podnošljivost Panzyge kada se primjenjuje pri višim brzinama infuzije (od 0,08 ml/kg/min. do 0,14 ml/kg/min.). Ukupno je uključen 21 bolesnik. Lijek se dobro podnosio i svi su bolesnici dovršili ispitivanje prema planu. Štetni događaji povezani s ispitivanim lijekom prijavljeni su u 2 djeteta i 2 odraslih; najčešće prijavljene reakcije bile su mučnina i glavobolja.

Daljnje prospektivno, otvoreno, nekontrolirano ispitivanje provedeno je u 40 bolesnika s imunom trombocitopeničnom purpurom u trajanju od najmanje 12 mjeseci. Bolesnici su primili dnevnu dozu od 1 g/kg tijekom 2 uzastopna dana. Alternativni odgovor (AR, od engl. *alternative response*) prema smjernicama EMA-e definiran je kao porast u broju trombocita na $\geq 30 \times 10^9/l$ i na najmanje dvostruku vrijednost početnog broja trombocita potvrđen u barem 2 zasebne prilike u razmaku od najmanje 7 dana te uz odsutnost krvarenja. AR je uočen u 24 bolesnika (66,7%).

Potpuni odgovor (CR, od engl. *complete response*) u skladu sa smjernicama EMA-e bio je definiran kao postizanje broja trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ koji je ispunjen na najmanje 2 zasebna posjeta u razmaku od najmanje 7 dana bez novih krvarenja. CR je uočen u 18 bolesnika (50,0%).

Gubitak alternativnog ili potpunog odgovora (AR/CR) je bio primijenjen ako su bili ispunjeni kriteriji za AR/CR odgovore, ali su se potom pogoršali u vidu smanjenja broja trombocita na $< 30 \times 10^9/l$ (AR) ili $< 100 \times 10^9/l$ (CR) ili smanjenje broja trombocita na vrijednost manju od dvostruke početne ili u vidu pojave krvarenja. U vezi gubitka AR odgovora, 11 od 24 bolesnika (45,8%) koji su ispunili AR kriterije, imali su gubitak odgovora. Gubitak CR odgovora uočen je u 14 od 18 bolesnika (77,8%) koji su ispunjavali CR kriterije.

Za sigurnosne informacije dobivene iz kliničkih ispitivanja molimo pogledati dio 4.8.

Pedijatrijska populacija

Nije bilo velikih razlika u udjelu pedijatrijskih ili adolescentnih bolesnika sa štetnim događajima u usporedbi s odraslima. Štetni događaji povezani s klasom organskog sustava „infekcije i infestacije“ bili su najčešći štetni događaji koji su nađeni u obje skupine; međutim, prijavljeni su u većem postotku kod pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika. Ista je razlika uočena za štetne događaje u probavnom sustavu. Također je uočen viši postotak bolesnika u dječjoj dobnoj skupini koji su imali štetne događaje iz klase organskog sustava "poremećaji kože i potkožnog tkiva".

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ljudski normalni imunoglobulin je odmah i potpuno biorasploživ u bolesnikom krvotoku nakon intravenske primjene. Relativno se brzo distribuira između plazme i ekstravaskularne tekućine a nakon približno 3-5 dana postiže se ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih odjeljaka.

Panzyga ima prosječni poluvijek od približno 26–39 dana. Ovaj poluvijek može varirati od bolesnika do bolesnika posebice kod primarne imunodeficijencije.

IgG i IgG-kompleksi razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama sažeti su u sljedećoj tablici uz usporedbu s odraslima.

Pregled farmakokinetičkih karakteristika ukupnih IgG protutijela za Panzygu prema različitim dobnim skupinama (vrijednosti medijana)

Parametar	Jedinica	Pedijatrijska populacija		Odrasli	Sve dobne skupine
		Djeca	Adolescenti		
		≥ 2 do <12 god.	≥ 12 do <16 god.	≥ 16 do ≤75 god.	
		N=13	N=12	N=26	N=51
C _{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C _{min} [raspon]	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}	dana	36	33	37	36

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalni sastojci ljudskog tijela.

Sigurnost lijeka Panzyga pokazana je u nekoliko nekliničkih sigurnosnih farmakoloških (kardiovaskularni, respiratorni i bronhospastički učinci, trombogeni potencijal) i toksikoloških ispitivanja (akutna toksičnost, lokalna podnošljivost). Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju tih konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti u životinja nisu praktična zbog indukcije nastanka protutijela na heterologne proteine i interferencije novonastalih protutijela. S obzirom da kliničko iskustvo ne pruža dokaz o kancerogenom potencijalu imunoglobulina, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti/kancerogenosti na heterogenim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glicin, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, niti s bilo kojim drugim i.v.Ig lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na temperaturama iznad +8°C i ispod +25°C do 12 mjeseci bez ponovnog zamrzavanja. Ako se tijekom ovog razdoblja lijek ne iskoristi, mora se baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja:

1 g	u	10 ml	u bočici od 20 ml
2,5 g	u	25 ml	u bočici od 30 ml
5 g	u	50 ml	u boci od 70 ml
6 g	u	60 ml	u boci od 70 ml
10 g	u	100 ml	u boci od 100 ml
3 x 10 g	u	3 x 100 ml	u boci od 100 ml
20 g	u	200 ml	u boci od 250 ml
3 x 20 g	u	3 x 200 ml	u boci od 250 ml
30 g	u	300 ml	u boci od 300 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Bočice/boce su načinjene od stakla tipa II zatvorene čepovima od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračima.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe lijek treba postići sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedožuta.

Otopine koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Zbog mogućnosti bakterijske kontaminacije, potrebno je baciti sav preostali sadržaj.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-514282065

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. ožujka 2016.
Datum posljednje obnove: 15. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. listopada, 2020.