

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panzyga, 100 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna100 mg

(o czystości co najmniej 95% IgG)

Każda fiolka 10 ml zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka 25 ml zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda butelka 50 ml zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda butelka 60 ml zawiera: 6 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda butelka 100 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda butelka 200 ml zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda butelka 300 ml zawiera: 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG₁ 65%

IgG₂ 28%

IgG₃ 3%

IgG₄ 4%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 300 mikrogramów/ml.

Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera 69 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 3,45% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do lekko żółtego. Wartość pH roztworu wynosi od 4,5 do 5,0, a osmolalność wynosi ≥ 240 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Terapia zastępcza u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) w następujących stanach:

- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał.
- Zespoły wtórnych niedoborów odporności (SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym lub potwierdzoną swoistą nieskutecznością przeciwciał (PSAF)* lub stężeniem IgG < 4 g/l.

*PSAF=niezdolność do osiągnięcia co najmniej 2-krotnego zwiększenia miana IgG w reakcji na szczepionki przeciwko pneumokokom zawierające antygen polisacharydowy i polipeptydowy

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) w następujących stanach:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub wymagających skorygowania liczby płytek krwi przed operacją.
- Zespół Guillaina-Barrégo.
- Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, patrz punkt 4.2).
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP).
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia zastępcza powinna być rozpoczęta i kontrolowana pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i schematy dawkowania zależą od wskazania.

Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać modyfikacji w przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą. U pacjentów z nadwagą dawka powinna być oparta na standardowej fizjologicznej masie ciała.

Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

Terapia zastępcza w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalne stężenie IgG (oznaczane przed następną infuzją) wynoszące co najmniej 6 g/l lub w normalnym zakresie referencyjnym dla wieku danej populacji.

Osiągnięcie równowagi (stężenie IgG w stanie stacjonarnym) wymaga trzech do sześciu miesięcy leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała (mc.) jednorazowo, a następnie co najmniej 0,2 g/kg mc. podawane co trzy do czterech tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia minimalnego 6 g/l jest rzędu 0,2-0,8 g/kg mc./miesiąc. Po osiągnięciu stanu równowagi przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi od trzech do czterech tygodni.

Stężenie minimalne IgG powinno być oznaczane i analizowane w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Konieczne może być zwiększenie dawkowania, z myślą o zwiększeniu stężenia minimalnego, w celu zmniejszenia wskaźnika zakażeń bakteryjnych.

Wtórne niedobory odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

Stężenie minimalne IgG powinno być oznaczane i analizowane w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu osiągnięcia optymalnej ochrony przed zakażeniami. U pacjentów z utrzymującym się zakażeniem konieczne może być zwiększenie dawki, natomiast u pacjentów bez zakażeń można rozważyć zmniejszenie dawki.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)

Są dwa alternatywne schematy leczenia:

- Dawka 0,8-1 g/kg mc. podana w 1. dniu; dawka ta może być powtórzona raz w ciągu 3 dni.
- Dawka 0,4 g/kg mc. podawana codziennie przez dwa do pięciu dni.

Leczenie takie można powtórzyć, jeżeli dojdzie do nawrotu.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni (możliwe jest powtórzenie dawki w razie nawrotu).

Choroba Kawasaki

Należy podać 2,0 g/kg mc. w dawce jednorazowej. Pacjentom należy podawać jednocześnie kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):

Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez okres 2-5 kolejnych dni

Dawki podtrzymujące:

1 g/kg w ciągu 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie można zaobserwować żadnego efektu leczenia, leczenie należy przerwać.

Jeżeli leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i utrzymywania się odpowiedzi. Dawkowanie i odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do przebiegu choroby w indywidualnym przypadku.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg podane w ciągu 2-5 kolejnych dni

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie można zaobserwować żadnego efektu leczenia, leczenie należy przerwać.

Jeżeli leczenie jest skuteczne, decyzja o długoterminowym leczeniu będzie podejmowana wedle uznania lekarza w zależności od odpowiedzi pacjenta i utrzymywania się odpowiedzi. Dawkowanie i odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do przebiegu choroby w indywidualnym przypadku.

Zalecane dawkowanie podsumowane jest w poniższej tabeli:

Wskazanie do stosowania	Dawka	Częstość infuzji
Terapia zastępcza		
Zespoły pierwotnego niedoboru odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg mc. dawka podtrzymująca: 0,2-0,8 g/kg mc.	co 3-4 tygodnie
Wtórny niedobór odporności (zdefiniowany w punkcie 4.1)	0,2-0,4 g/kg mc.	co 3-4 tygodnie
Immunomodulacja		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8-1 g/kg mc. lub 0,4 g/kg mc./dobę	w 1. dniu, z możliwością powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2-5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg mc./dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg mc.	w dawce jednorazowej z podawaniem kwasu acetylosalicylowego
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2g/kg mc.	W dawkach podzielonych przez okres 2-5 dni

Wskazanie do stosowania	Dawka	Częstość infuzji
	Dawka podtrzymująca: 1g/kg mc.	co 3 tygodnie przez okres 1-2 dni
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg mc.	w ciągu 2-5 kolejnych dni
	Dawka podtrzymująca: 1g/kg mc.	co 2-4 tygodnie
	albo	albo
	2g/kg mc.	co 4-8 tygodni przez okres 2-5 dni

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) jest takie same, jak u dorosłych, bowiem dawkowanie przy każdym wskazaniu jest oparte na masie ciała i korygowane stosownie do efektów leczenia wyżej wymienionych stanów patologicznych.

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma dostępnych dowodów uzasadniających konieczność dostosowania dawki.

Upośledzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywać dawki, chyba że jest to wymagane ze względów klinicznych, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywać dawki, chyba że jest to wymagane ze względów klinicznych, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana w infuzji dożylniej przy wstępnej szybkości 0,6 ml/kg mc./godz. przez 30 minut. Patrz punkt 4.4. W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu. W razie dobrej tolerancji szybkość podawania może być stopniowo zwiększana do maksymalnie 4,8 ml/kg mc./godz.

W przypadku pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali szybkość 4,8 ml/kg mc./godz. można ją dodatkowo zwiększyć do maksymalnie 8,4 ml/kg mc./godz.

Aby podać pacjentowi resztkę produktu, jaka mogła pozostać w przewodzie po zakończeniu infuzji, można przepłukać przewód 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzkie immunoglobuliny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4 i 6.1).

Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których powstały przeciwciała przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować reakcję anafilaktyczną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość identyfikacji

Należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podanego produktu, aby poprawić możliwość identyfikacji biologicznych produktów leczniczych.

Środki ostrożności podczas stosowania

Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjent:

- nie jest uczulony na immunoglobulinę ludzką normalną podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,6-1,2 ml/kg mc./godz.).
- jest starannie monitorowany pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji. W szczególności przez cały czas podczas pierwszej infuzji i przez jedną godzinę od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonej uprzednio immunoglobulinę ludzką normalną, pacjentów, u których zmieniono produkt IVIg lub w razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji IVIg;
- monitorowania produkcji moczu;
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy;
- unikania jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać podawanie produktu. Niezbędne leczenie zależy od charakteru i ciężkości działania niepożądanego.

Reakcje związane z infuzją

Występowanie pewnych niepożądanych działań (np. ból głowy, nagłe zaczerwienienie, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, częstoskurcz, ból okolicy lędźwiowej, nudności i niedociśnienie) może być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanych szybkości infuzji podanych w punkcie 4.2. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji.

Działania niepożądane mogą występować częściej:

- u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub w razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji.
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Reakcja anafilaktyczna może wystąpić u pacjentów

- z niewykrywalną zawartością IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- którzy uprzednio tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną

W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować odpowiednie standardowe postępowanie lecznicze.

Zakrzep zatorowy

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy podawaniem IVIg i zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, jak zawał mięśnia sercowego, zdarzenie naczyniowo-mózgowe (włącznie z udarem), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, które, jak się zakłada, związane są ze względnym zwiększeniem lepkości krwi spowodowanym dużym napływem immunoglobuliny u pacjentów wysokiego ryzyka. Należy zachować ostrożność przepisując i podając infuzje IVIg pacjentom otyłym i pacjentom z czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (jak zaawansowany wiek, nadciśnienie, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci z długim okresem unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi).

U pacjentów z ryzykiem niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych produkty IVIg powinny być podawane z możliwie najmniejszą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

Ostra niewydolność nerek

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych IVIg. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, jak istniejąca uprzednio niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat.

Parametry czynności nerek należy ocenić przed infuzją IVIg, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zwiększonego ryzyka ostrej niewydolności nerek, a następnie w odpowiednich odstępach czasu. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek produkty IVIg powinny być podawane z możliwie najmniejszą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce. W przypadku niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie leczenia IVIg.

Wspomniane doniesienia o zaburzeniu czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów IVIg zawierających, jako substancje pomocnicze, sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć użycie produktów IVIg niezawierających tych substancji pomocniczych. Produkt Panzyga nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)

Istnieją doniesienia o występowaniu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w związku z leczeniem IVIg. Zaburzenie to zwykle zaczyna się w ciągu kilku godzin do 2 dni po podaniu produktu IVIg. Badania płynu mózgowo-rdzeniowego dają często wynik dodatni, a pleocytoza wynosi do kilku tysięcy komórek na mm³ szczególnie granulocytów; stężenie białka jest zwiększone do kilkuset mg/dl.

ZOMR może występować częściej przy leczeniu dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

Pacjenci z takimi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi powinni przejść dokładne badania neurologiczne, włącznie z badaniem PMR, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję ZOMR w ciągu kilku dni bez żadnych następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała przeciw grupom krwi, które mogą działać jako hemolizyny i powodować in vivo opłaszczanie czerwonych krwinek immunoglobulinami, powodując dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa) i, w rzadszych przypadkach, hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może wystąpić po leczeniu IVIg z powodu nasilonej sekwestracji czerwonych krwinek. Należy obserwować pacjentów otrzymujących IVIg pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Zgłoszono przypadki przejściowego zmniejszenia liczby neutrofilów i/lub neutropenii, niekiedy ciężkie. Zwykle dochodzi do tego w ciągu godzin lub dni po podaniu IVIg i ustępuje samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)

Istnieją doniesienia o ostrym, niekardiogennym obrzęku płuc [ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)] u pacjentów otrzymujących IVIg. TRALI charakteryzuje się ciężką hipoksją, dusznością, przyspieszonym oddechem, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle występują w trakcie lub w ciągu 6 godzin po infuzji, często w ciągu 1-2 godzin. W związku z tym pacjenci otrzymujący IVIg muszą być monitorowani, a w razie wystąpienia działań niepożądanych ze strony płuc, infuzja musi być natychmiast przerwana. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym

życiu i wymaga natychmiastowego leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki.

Zaburzenia wyników testów serologicznych

Przejściowy wzrost zawartości różnych, biernie otrzymanych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów i innych patogenów.

Podjęte środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, jak HIV, HBV i HCV i wirusów bezotoczkowych, jak HAV i parwowirus B19.

Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin; ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Panzyga

Produkt leczniczy zawiera 69 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 3,45% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Wymienione specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może upośledzić skuteczność szczepionek z żywych atenuowanych wirusów, jak szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu tego produktu należy zachować odstęp 3 miesięcy przed szczepieniem szczepionką z żywych atenuowanych wirusów. W przypadku szczepionki przeciwko odrze takie upośledzenie skuteczności może utrzymywać się przez okres do jednego roku. Stąd należy sprawdzić poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Diuretyki pętlowe

Unikanie jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje odnoszą się zarówno do dorosłych jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego podczas ciąży, w związku z czym powinien być on podawany kobietom w ciąży lub karmiącym piersią tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko; zjawisko to nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne

dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazują na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki. Nie przewiduje się żadnego niekorzystnego wpływu na noworodki/dzieci karmione piersią.

Płodność

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazują na szkodliwy wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Panzyga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane powodowane przez immunoglobuliny ludzkie normalne (w malejącej częstości) obejmują (patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie tętnicze krwi i umiarkowany ból okolicy lędźwiowej.
- odwracalne reakcje hemolityczne, zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A, B lub AB, oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczną wymagającą przetoczenia produktów krwiopochodnych.
- (rzadko) nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.
- (rzadko) przemijające reakcje skórne (włącznie z toczniem rumieniowatym skórnym - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.
- przypadki przemijającego jałowego zapalenia opon mózgowych.
- przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i/lub ostrej niewydolności nerek.
- przypadki ostrego poprzeczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią).

Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej klasy układowo-narządowej działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się poważnością.

Częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych obejmujących lek Panzyga:

Klasa układów i narządów (SOC) MedDRA zgodnie z przyjętą kolejnością:	Działanie niepożądane	Częstość występowania na infuzję	Częstość występowania na pacjenta
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza†, niedokrwistość, leukopenia	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ----- - Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedoczulica, zawroty głowy	Często ----- - Niezbyt często	Bardzo często ----- Często
Zaburzenia oka	Świąd oczu	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Niezbyt często	Często
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ----- - Wymioty, ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej	Często ----- - Niezbyt często	Bardzo często ----- Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból lub sztywność mięśniowo-szkieletowa	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ----- - Dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból, uczucie zimna, astenia, zmęczenie, świąd w miejscu infuzji	Często ----- - Niezbyt często	Bardzo często ----- Często
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Często

† przypadek podkliniczny

Następujące działania niepożądane zgłoszono ramach doświadczenia postmarketingowego dotyczącego produktu Panzyga.

Częstość działań zgłoszonych w okresie postmarketingowym nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasa układów i narządów (SOC) MedDRA zgodnie z przyjętą kolejnością:	Działanie niepożądane (preferowane terminy)	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Niedoczulica, parestezje, drżenie mięśni	Nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, świąd, wysypka, pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, ból szyi, ból kończyn	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca, złe samopoczucie	Nieznana

Zgłoszono występowanie następujących działań w związku z leczeniem IVIg; mogą one także wystąpić po podaniu produktu Panzyga:

Klasa układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przeładowanie płynami, (pseudo)hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, splątanie, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe, śpiączka, utrata świadomości, drgawki, encefalopatia, migrena, zaburzenia mowy, światłowstręt
Zaburzenia serca	Zatrzymanie serca, dusznica bolesna, rzadkoskurcz, kołatanie serca, sinica
Zaburzenia naczyń	Niewydolność krążenia obwodowego lub zapaść, zapalenie żył, błądność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa, bezdech, zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, hipoksja, świszczący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenie czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół Stevensa-Johnsona, oddzielanie się naskórka, łuszczenie się skóry, wyprysk, (pęcherzowe) zapalenie skóry, łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ból nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, objawy grypopodobne, nagłe zaczerwienienie, obrzęk, ospałość, uczucie pieczenia, nadmierna potliwość
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, fałszywie zwiększona wartość OB, zmniejszenie saturacji tlenem

Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych, takich jak reakcje nadwrażliwości, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ostra niewydolność nerek, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niedokrwistość hemolityczna, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Częstości występowania, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może spowodować zespół przeładowania płynami i nadmierną lepkość krwi, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka, włączając pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub nerek (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny niespecyficzne ludzkie, do podawania donacyniowego, kod ATC: J06B A02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę typu G (IgG) zawierającą szerokie spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1 000 donacji. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić patologicznie niskie stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.

Mechanizm działania we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony.

Badania kliniczne

Przeprowadzono prospektywne badanie metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, obejmujące 51 pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności. Pacjenci zostali włączeni do 3 grup wiekowych (wiek ≥ 2 lata i < 12 lat, ≥ 12 lat i < 16 lat oraz ≥ 16 lat i ≤ 75 lat). Głównym kryterium oceny końcowej był wskaźnik poważnych zakażeń bakteryjnych (SBI) na pacjentorok podczas leczenia. Pacjenci podczas udziału w badaniu otrzymali łącznie 17 lub 13 infuzji produktu Panzyga, w zależności od odstępu czasowego pomiędzy poszczególnymi infuzjami wynoszącego, odpowiednio, 3 lub 4 tygodnie. Dawka wynosiła 0,2-0,8 g/kg mc. i była podawana w infuzji z coraz większą szybkością, wynoszącą maksymalnie 0,08 ml/kg mc./min. U dwóch pacjentów wystąpiły 4 SBI. Przy łącznej ekspozycji wynoszącej 50,2 pacjentoroku, wartość głównego kryterium oceny końcowej wyniosła 0,08 SBI/pacjentorok przy górnej granicy 99% przedziału ufności wynoszącej 0,5. Także inne parametry skuteczności przeliczone na pacjentorok ekspozycji, takie jak inne zakażenia, liczba dni antybiotykoterapii, nieobecności w szkole lub pracy oraz hospitalizacja z powodu zakażeń, były

zgodne z parametrami opublikowanymi dla uprzednio opracowanych produktów immunoglobulin do podawania dożylnego.

Po zakończeniu tego badania przeprowadzono badanie kontynuacyjne w celu oceny tolerancji produktu Panzyga podawanego z większą szybkością infuzji (od 0.08 ml/kg mc./min do 0,14 ml/kg mc./min). Do badania tego włączono łącznie 21 pacjentów. Produkt był dobrze tolerowany i wszyscy pacjenci ukończyli badanie zgodnie z planem. Zdarzenia niepożądane (AE) związane z badanym lekiem zgłoszono u 2 dzieci i 2 dorosłych; najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały nudności i ból głowy.

Przeprowadzono także kolejne prospektywne badanie metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, obejmujące 40 pacjentów z samoistną płamicą małopłytkową trwającą co najmniej 12 miesięcy. Pacjenci otrzymywali dawkę dobową 1 g/kg mc. przez 2 kolejne dni. Alternatywna odpowiedź (AR), zgodnie z wytycznymi, EMA została zdefiniowana jako zwiększenie liczby płytek do $\geq 30 \times 10^9/l$ i co najmniej podwojenie wyjściowej liczby płytek, potwierdzone przy 2 osobnych oznaczeniach w odstępie co najmniej 7 dni i brak krwawień. AR zaobserwowano u 24 pacjentów (66,7%).

Pełna odpowiedź (CR), zgodnie z wytycznymi, EMA została zdefiniowana jako osiągnięcie liczby płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ potwierdzone przy 2 osobnych oznaczeniach w odstępie co najmniej 7 dni i brak nowych krwawień. CR zaobserwowano u 18 pacjentów (50,0%).

Utratę AR/CR stwierdzano, jeśli spełnione zostały kryteria AR/CR, ale doszło następnie do pogorszenia stanu, tzn. zmniejszenia liczby płytek do $< 30 \times 10^9/l$ (AR) lub $< 100 \times 10^9/l$ (CR), zmniejszenia liczby płytek do wartości mniejszej niż dwukrotność wartości wyjściowej lub wystąpienia krwawienia. W odniesieniu do utraty AR, u 11 z 24 pacjentów (45,8%) którzy osiągnęli AR doszło do utraty odpowiedzi. Utratę CR zaobserwowano u 14 z 18 pacjentów (77,8%) spełniających kryteria CR.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych podano w punkcie 4.8.

Dzieci i młodzież

Nie stwierdzono znaczących różnic w odsetku dzieci i młodzieży z AE w porównaniu z pacjentami dorosłymi. We wszystkich grupach wiekowych najczęściej obserwowano AE z klasy „zakażenia i zarażenia pasożytnicze” wg klasyfikacji układowo-narządowej, jednakże wystąpiły one u większego odsetka dzieci i młodzieży. Tę samą różnicę zaobserwowano w przypadku AE obejmujących przewód pokarmowy. Zauważono także, że u większego odsetka pacjentów z grupy dzieci wystąpiły AE z klasy „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Immunoglobulina ludzka normalna dostępna jest w krążeniu pacjenta w całości i natychmiast po podaniu dożylnym. Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem i płynem pozanaczyniowym; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągany jest po około 3-5 dniach.

Przeciętny okres półtrwania produktu Panzyga wynosi około 26–39 dni. Taki okres półtrwania może być zmienny w zależności od pacjenta, zwłaszcza w przypadku pierwotnego niedoboru odporności.

IgG i kompleksy IgG rozkładane są w komórkach przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Dzieci i młodzież

Wyniki badań farmakokinetycznych obejmujących różne grupy wiekowe dzieci i młodzieży podsumowane są w poniższej tabeli, w porównaniu do pacjentów dorosłych.

Zarys charakterystyki farmakokinetycznej wszystkich podklas IgG produktu Panzyga z podziałem na grupy wiekowe (mediany)

		Dzieci i młodzież		Dorośli	Wszystkie grupy wiekowe
		Dzieci	Młodzież		
		≥ 2 do < 12 lat	≥ 12 do < 16 lat	≥ 16 do ≤ 75 lat	
Parametr	Jednostka	N= 13	N= 12	N= 26	N= 51
C _{maks}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C _{min} [zakres]	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 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny stanowią normalny składnik organizmu człowieka.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Panzyga zostało wykazane w kilku nieklinicznych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (dotyczących układu krążenia i oddechowego, działania kurczącego oskrzela i trombogennego) oraz toksykologii (toksyczności ostrej, tolerancja miejscowa). Dane niekliniczne, wynikające z tych konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt nie mają uzasadnienia z uwagi na indukowanie powstawania przeciwciał przeciwko heterologicznym białkom, które zakłócałyby ocenę. Ponieważ doświadczenie kliniczne nie wskazuje na rakotwórcze działanie immunoglobulin, nie przeprowadzono eksperymentalnych badań genotoksyczności/rakotwórczości u gatunków heterogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ani z innymi produktami IVIg, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt może być przechowywany w temperaturze od 8 °C do 25 °C przez okres do 12 miesięcy bez konieczności przechowywania w lodówce; jeśli produkt nie zostanie zużyty w tym okresie, musi być usunięty po jego upływie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowania:

1 g	w 10 ml	w fiolce o pojemności 20 ml
2,5 g	w 25 ml	w fiolce o pojemności 30 ml
5 g	w 50 ml	w butelce o pojemności 70 ml
6 g	w 60 ml	w butelce o pojemności 70 ml
10 g	w 100 ml	w butelce o pojemności 100 ml
3 x 10 g	w 100 ml	w 3 butelkach o pojemności 100 ml
20 g	w 200 ml	w butelce o pojemności 250 ml
3 x 20 g	w 200 ml	w 3 butelkach o pojemności 250 ml
30 g	w 300 ml	w butelce o pojemności 300 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Fiolki/butelki są wykonane ze szkła typu II i są zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczone odrywaniem aluminiowym kapsłem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt powinien być doprowadzony do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do lekko żółtego.

Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Z uwagi na możliwość skażenia przez bakterie, wszelka niewykorzystana objętość produktu musi być usunięta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23068

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05/04/2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/05/2019

11. KATEGORIA PRAWNA

Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz.