

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Panzyga 100 mg/ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig i.v.)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală.....100 mg

(Puritate Ig minim 95%)

Fiecare flacon a 10 ml conține: Imunoglobulină umană normală 1 g.

Fiecare flacon a 25 ml conține: Imunoglobulină umană normală 2,5 g.

Fiecare flacon a 50 ml conține: Imunoglobulină umană normală 5 g.

Fiecare flacon a 60 ml conține: Imunoglobulină umană normală 6 g.

Fiecare flacon a 100 ml conține: Imunoglobulină umană normală 10 g.

Fiecare flacon a 200 ml conține: Imunoglobulină umană normală 20 g.

Fiecare flacon a 300 ml conține: Imunoglobulină umană normală 30 g.

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG<sub>1</sub> 65%

IgG<sub>2</sub> 28%

IgG<sub>3</sub> 3%

IgG<sub>4</sub> 4%

Conținutul maxim de IgA este de 300 micrograme/ml.

Produs din plasmă de la donatori umani.

#### Excipient

Acest medicament conține 69 mg sodiu per flacon de 100 ml, echivalent cu 3,45% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră până la galben pal. pH-ul soluției este cuprins între 4,5 și 5,0, osmolalitatea este  $\geq 240$  mosm/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (SIP) cu afectare a sintezei de anticorpi.
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienți cu infecții severe sau recurente, cu ineficiență a tratamentului antimicrobian și, fie eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)\*, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l.

\*ETDAS=eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice

Imunomodulare la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) în:

- Trombocitopenie imună primară (TIP) la pacienți cu risc hemoragic crescut sau anterior unei intervenții chirurgicale pentru a corecta numărul de trombocite.
- Sindrom Guillain Barré.
- Boală Kawasaki (în asociere cu acid acetilsalicilic; vezi pct. 4.2).
- Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC).
- Neuropatie motorie multifocală (NMM).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul de substituție trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

### Doze

Doza și schema terapeutică se stabilesc în funcție de indicație.

Poate fi necesară ajustarea dozei pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. La pacienții supraponderali, doza trebuie să fie bazată pe greutatea corporală fiziologică standard.

Următoarele scheme terapeutice sunt prezentate ca recomandări.

#### *Tratament de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară (SIP)*

Schema terapeutică trebuie să asigure obținerea unei concentrații plasmatice minime de IgG (măsurată înainte de administrarea următoarei perfuzii) de cel puțin 6 g/l sau încadrată în intervalul de referință al valorilor normale pentru vârsta populațională. Pentru echilibrare (concentrațiile de IgG la starea de echilibru) sunt necesare trei până la șase luni de la începerea tratamentului. Doza inițială recomandată este de 0,4 - 0,8 g/kg corp administrată o dată, urmată de administrarea unor doze de cel puțin 0,2 g/kg corp, la interval de 3- 4 săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge concentrația plasmatică minimă de 6 g/l este de aproximativ 0,2 - 0,8 g/kg corp și lună. După ce s-a atins starea de echilibru, intervalul dintre administrări variază între 3 și 4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime de IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere frecvența infecției. Pentru a reduce frecvența infecțiilor bacteriene, poate fi necesar să se mărească doza și să se încerce atingerea unor concentrații plasmatice minime mai mari.

#### *Imunodeficiențe secundare (definite la pct. 4.1)*

Doza recomandată este de 0,2 - 0,4g/kg, administrată la interval de trei până la patru săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime de IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere frecvența infecției. Doza trebuie ajustată conform necesităților, pentru a se obține protecția optimă împotriva infecțiilor: poate fi necesară o creștere a dozei la pacienții cu infecție persistentă; poate fi luată în considerare o reducere a dozei odată ce infecția pacientului se remite complet.

#### *Trombocitopenie imună primară (TIP)*

Există două scheme de tratament alternative:

- o doză de 0,8 - 1 g/kg corp administrată în prima zi; această doză se poate repeta încă o dată în decurs de 3 zile
- o doză de 0,4 mg/kg corp, administrată zilnic timp de 2-5 zile.

Tratamentul poate fi repetat în caz de recidivă.

#### *Sindrom Guillain Barré*

0,4 g/kg și zi, timp de 5 zile (cu posibilitatea repetării dozei în caz de recidivă).

#### *Boala Kawasaki*

O doză unică de 2,0 g/kg corp. Pacienții trebuie să utilizeze tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

#### *Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)*

Doză inițială: 2 g/kg corp, în prize divizate, pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive.

Doză de întreținere: 1 g/kg corp pe parcursul a 1 - 2 zile consecutive, la interval de 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficient, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a răspunsului la tratamentul de întreținere. Poate fi necesară ajustarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

#### *Neuropatie motorie multifocală (NMM)*

Doză inițială: 2 g/kg corp, administrată pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive.

Doze de întreținere: 1 g/kg corp la interval de 2 -4 săptămâni sau 2 g/kg corp la interval de 4 - 8 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat la fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficient, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a răspunsului la tratamentul de întreținere. Poate fi necesară ajustarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Indicație	Doză	Frecvența de administrare
Tratament de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doză inițială: 0,4–0,8 g/kg corp  Doză de întreținere: 0,2–0,8 g/kg corp	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiență secundară (definită la pct. 4.1)	0,2–0,4 g/kg corp	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunomodulare		
Trombocitopenie imună primară	0,8–1 g/kg corp  sau  0,4 g/kg corp și zi	în prima zi; această doză se poate repeta o dată în decurs de 3 zile  timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg corp și zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg corp	într-o singură doză, concomitent cu acid acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg corp  Doză de întreținere: 1 g/kg corp	în prize divizate, pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive  la interval de 3 săptămâni, pe parcursul a 1 - 2 zile consecutive
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg corp  Doză de întreținere: 1 g/kg corp  sau  2 g/kg corp	pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive  la interval de 2 -4 săptămâni  sau  la interval de 4 -8 săptămâni, pe parcursul a 2 - 5 zile

#### *Copii și adolescenți*

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă față de cele recomandate la adulți, deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutatea corporală și ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

#### Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi care să impună o ajustare a dozei.

#### Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

#### Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

#### Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Imunoglobulina umană normală trebuie administrată în perfuzie intravenoasă, cu o viteză inițială de 0,6 ml/kg corp și oră, timp de 30 minute. Vezi pct. 4.4. În cazul apariției unei reacții adverse,

trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia. Dacă este bine tolerată, viteza de administrare poate fi crescută treptat, până la maximum 4,8 ml/kg corp și oră.

În cazul pacienților cu SIP care au tolerat o viteză de perfuzare de 4,8 ml/kg și oră, viteza de perfuzie poate fi crescută treptat până la maxim 8,4 ml/kg și oră.

Pentru administrarea perfuzabilă a eventualului rest de medicament rămas în tubulatura de perfuzie la finalul perfuziei, tubulatura poate fi spălată cu ser fiziologic 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobulină umană) sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și pct. 6.1).

Pacienți cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi anti-IgA, întrucât administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Trasabilitate*

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### *Precauții de utilizare*

Complicațiile posibile pot fi adesea prevenite dacă se asigură că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală, perfuzând la început medicamentul foarte lent (0,6 - 1,2 ml/kg și oră),
- sunt monitorizați atent, observând orice simptom care apare în timpul perfuziei. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul care conține Ig i.v. sau atunci când a trecut un interval de timp lung de la ultima administrare trebuie monitorizați în timpul perfuzării inițiale și în prima oră după administrarea primei perfuzii, pentru a se observa eventualele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

La toți pacienții, administrarea Ig i.v. necesită:

- hidratare adecvată înainte de inițierea perfuziei cu Ig i.v.
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea concentrațiilor plasmatice de creatinină
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5).

În cazul apariției unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia. Tratamentul necesar depinde de tipul și de gravitatea reacției adverse.

#### Reacție la perfuzie

Anumite reacții adverse (de exemplu, cefalee, hiperemie facială, frisoane, mialgie, wheezing, tahicardie, lombalgie, greață și hipotensiune arterială) pot fi asociate cu viteza de perfuzare. Viteza de perfuzare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați atent, iar în timpul administrării perfuziei trebuie observate toate simptomele.

Reacțiile adverse pot apărea mai frecvent:

- la pacienții cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, atunci când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este schimbat cu altul sau atunci când a trecut un interval de timp lung de la ultima perfuzie.
- la pacienții cu infecție netratată sau inflamație cronică preexistentă.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia poate apărea în cazul pacienților

- cu concentrații IgA nedetectabile sau care prezintă anticorpi anti-IgA
- care au tolerat un tratament anterior cu imunoglobulină umană normală.

În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Tromboembolism

Există dovezi clinice privind asocierea dintre administrarea de Ig i.v. și evenimentele tromboembolice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv apoplexie), embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, asociere care se presupune a fi legată de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin aflusul mare de imunoglobuline, la pacienții cu risc. Prescrierea și administrarea de Ig i.v. trebuie efectuate cu prudență la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru apariția unor evenimente tromboembolice (cum sunt vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și antecedentele de afecțiuni vasculare sau episoade trombotice, pacienții cu tulburări trombofilice dobândite sau ereditare, cei cu perioade prelungite de imobilizare, pacienții cu hipovolemie severă, pacienții cu afecțiuni care cresc vâscozitatea sanguină).

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele care conțin Ig i.v. trebuie perfuzate cu viteză și doză minimă eficace.

#### Insuficiență renală acută

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Ig i.v. În majoritatea cazurilor, au fost identificați factori de risc cum sunt: insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, obezitate, administrare concomitentă a unor medicamente nefrotice sau vârsta peste 65 ani.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de perfuzia cu Ig i.v., în special la pacienții considerați a prezenta un risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute, și ulterior la intervale periodice. La pacienții cu risc de insuficiență renală acută, medicamentele care conțin Ig i.v. trebuie perfuzate cu viteză și doză minimă eficace. În caz de insuficiență renală, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Ig i.v.

În timp ce aceste raportări de disfuncție renală sau de insuficiență renală acută s-au asociat cu administrarea mai multor medicamente care conțin Ig i.v. autorizate, având în compoziție diferiți excipienți, cum sunt zahăr, glucoză și maltoză, cele care conțin zahăr ca stabilizator s-au asociat cu o proporție anormal de mare din numărul total. La pacienții cu risc poate fi luată în considerare administrarea medicamentelor care conțin Ig i.v. și nu au în compoziție acești excipienți. Panzyga nu conține zahăr, maltoză sau glucoză.

#### Sindrom de meningită aseptică (SMA)

S-a raportat apariția sindromului de meningită aseptică în asociere cu tratamentul cu Ig i.v. Sindromul debutează, de obicei, în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu Ig i.v. Analizele lichidului cefalorahidian sunt frecvent pozitive, cu pleiocitoză până la câteva mii de celule per mm<sup>3</sup>, predominant din seria granulocitară, și valori ale proteinelor până la câteva sute de mg/dl.

SMA poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamentul cu doze mari de Ig i.v. (2 g/kg).

La pacienții care prezintă astfel de semne și simptome trebuie să se efectueze un consult neurologic amănunțit, inclusiv analize ale LCR, pentru a se exclude alte cauze ale meningitei.

Întreruperea tratamentului cu Ig i.v. a determinat remisia SMA în decurs de câteva zile, fără sechele.

#### Anemie hemolitică

Medicamentele pe bază de Ig i.v. pot conține anticorpi de grupă sanguină, care pot acționa ca hemolizine și pot induce aglutinarea *in vivo* a hematiilor cu imunoglobulină, generând o reacție antiglobulină directă pozitivă (testul Coombs) și, rar, hemoliză. Anemia hemolitică poate apărea ulterior tratamentului cu Ig

i.v, din cauza sechestrării crescute a hematiilor. Pacienții cărora li se administrează tratament cu Ig i.v. trebuie monitorizați în vederea detectării semnelor și simptomelor clinice de hemoliză (vezi pct. 4.8).

#### Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu Ig i.v., au fost raportate o scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acest efect se produce, de obicei, în interval de ore sau zile după administrarea Ig i.v. și se remite spontan în interval de 7 - 14 zile.

#### Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)

La pacienții cărora li s-a administrat Ig i.v., au fost raportate câteva cazuri de edem pulmonar necardiogen acut [leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)]. LPALT este caracterizată de hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de LPALT apar, de obicei, în timpul sau în interval de 6 ore de la transfuzie, deseori în interval de 1 - 2 ore. Prin urmare, persoanele cărora li se administrează Ig i.v. trebuie monitorizate în scopul depistării și perfuzia trebuie oprită imediat în caz de reacții adverse pulmonare. LPALT este o afecțiune care poate pune viața în pericol, care necesită tratament imediat la o unitate de terapie intensivă.

#### Interferență cu testele serologice

După administrarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a titrurilor diversilor anticorpi transferați pasiv poate duce la obținerea unor rezultate fals pozitive la testele serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu unele teste serologice pentru detectarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (DAT, testul Coombs direct).

#### Microorganisme transmisibile

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă, pentru a evidenția markerii specifici ai infecției și introducerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. În pofida acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din sânge uman sau plasmă nu se poate exclude în totalitate posibilitatea transmiterii unor infecții. Acest aspect se aplică, de asemenea, în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și al altor tipuri de microorganisme patogene.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusuri neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Experiența clinică nu a evidențiat transmiterea hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin administrarea de imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța antivirală o are conținutul de anticorpi.

#### Informații importante despre unele componente ale Panzyga

Acest medicament conține 69 mg sodiu per flacon de 100 ml, echivalent cu 3,45% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile prezentate sunt valabile atât la adulți cât și la copii și adolescenți.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate afecta eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat cum sunt vaccinurile pentru rujeolă, rubeolă, oreion și varicelă, pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perioadă de afectare a

eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

#### Diuretice de ansă

A se evita administrarea concomitentă cu diuretice de ansă.

#### Copii și adolescenți

Interacțiunile prezentate sunt valabile atât la adulți cât și la copii și adolescenți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită prin studii clinice controlate și, de aceea, trebuie administrat cu precauție la femeile gravide și la cele care alăptează. S-a demonstrat că medicamentele care conțin Ig i.v traversează placentă, în proporție crescută în cursul celui de al treilea trimestru de sarcină. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează faptul că nu se anticipează efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

#### Alăptarea

Imunoglobulinele se excretă în laptele uman. Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor.

#### Fertilitatea

Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează faptul că nu se anticipează efecte nocive asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Panzyga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care manifestă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte până la remiterea acestora înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cauzate de imunoglobulinele umane normale (în ordine descrescătoare a frecvenței) includ (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și lombalgii moderate.
- reacții hemolitice reversibile; în special la pacienții cu grup sanguin A, B și AB și (rareori) anemie hemolitică care necesită transfuzie.
- (rareori) o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar dacă pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările anterioare.
- (rareori) reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat – cu frecvență necunoscută).
- (foarte rar) reacții tromboembolice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolie pulmonară, tromboze venoase profunde.
- cazuri de meningită aseptică reversibilă.
- cazuri de creșteri ale creatininemiei și/sau apariția insuficienței renale acute.
- cazuri de leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos respectă clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse în studiile clinice cu Panzyga:

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) în următoarea ordine:</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență per perfuzie</b>	<b>Frecvență per pacient</b>
Tulburări hematologice și limfatic	Hemoliză†, anemie, leucopenie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	Foarte frecvente
	Meningită aseptică, hipoestezie, amețeli	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări oculare	Prurit ocular	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Otalgie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente	Foarte frecvente
	Vărsături, durere abdominală, disconfort abdominal	Mai puțin frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere sau rigiditate musculo-scheletică	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente	Foarte frecvente
	Frisoane, durere toracică, durere, senzație de frig, astenie, oboseală, prurit la nivelul locului de perfuzie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice	Mai puțin frecvente	Frecvente

† caz subclinic

Următoarele reacții au fost raportate în experiența de după punerea pe piață cu Panzyga. Frecvența pentru reacțiile raportate după punerea pe piață nu poate fi estimată din datele disponibile.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică, hipersensibilitate	Necunoscută
Tulburări psihice	Anxietate	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Hipoestezie, parestezie, tremor	Necunoscută
Tulburări cardiace	Tahicardie	Necunoscută
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse, dispnee	Necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree	Necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie	Necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, durere cervicală, durere la nivelul extremităților	Necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, disconfort toracic, durere toracică, fatigabilitate, senzație de căldură, stare generală de rău	Necunoscută

Apariția următoarelor reacții a fost raportată în cazul tratamentului cu Ig i.v. și este posibilă, de asemenea, în cazul administrării Panzyga :

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactoidă, angioedem, edem facial
Tulburări metabolice și de nutriție	Supraîncărcare volemică, (pseudo)hiponatremie
Tulburări psihice	Agitație, stare confuzională, nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Accident vascular cerebral, comă, pierdere a conștienței, convulsii, encefalopatie, migrenă, tulburări de vorbire, fofobie
Tulburări cardiace	Stop cardiac, angină pectorală, bradicardie, palpitații, cianoză
Tulburări vasculare	Insuficiență circulatorie periferică sau colaps, flebită, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Insuficiență respiratorie, apnee, sindrom de detresă respiratorie acută, edem pulmonar, bronhospasm, hipoxie, wheezing
Tulburări hepatobiliare	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom Stenvens-Johnson, epidermoliză, exfoliere a pielii, eczemă, dermatită (buloasă), alopecie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Durere renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare, hiperemie, simptomatologie de tip gripal, eritem facial, edem, letargie, senzație de arsură, hiperhidroză
Investigații diagnostice	Test Coombs direct pozitiv, viteză de sedimentare a hematiilor fals crescută, saturație a oxigenului scăzută

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru descrierea reacțiilor adverse selectate, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate, tromboembolie, insuficiență renală acută, sindrom de meningită aseptică și anemie hemolitică, vezi pct. 4.4.

#### Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt identice cu cele observate la adulți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții care prezintă risc, incluzând pacienții vârstnici sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: seruri imune și imunoglobuline; imunoglobuline umane normale pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG), cu un spectru larg de anticorpi împotriva diverselor microorganisme infecțioase.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți la populația normală. De obicei, este preparată din rezerve de plasmă provenind de la minimum 1000 donatori. Conține o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G foarte asemănătoare, proporțional, cu cea din plasma umană nativă. Dozele adecvate din acest medicament pot să readucă în limitele normale concentrațiile anormal de mici ale IgG.

Mecanismul de acțiune pentru alte indicații decât terapia de substituție nu este complet elucidat.

### Studii clinice

Un studiu prospectiv, deschis, necontrolat a fost efectuat la 51 pacienți cu sindroame de imunodeficiență primară. Pacienții au fost incluși în 3 grupe de vârstă ( $\geq$  cu vârsta cuprinsă între 2 ani și  $<$  12 ani,  $\geq$  între 12 ani și  $<$  16 ani și  $\geq$  între 16 ani și  $\leq$  75 ani). Criteriul final principal al studiului a fost frecvența infecțiilor bacteriene grave (IBG) per persoană-an în timpul tratamentului. În cursul acestui studiu, pacienților li s-a administrat un număr total de 17 sau 13 perfuzii de Panzyga, în funcție de faptul dacă intervalele periodice dintre tratamente erau de 3, respectiv 4 săptămâni. Doza a fost de 0,2 - 0,8 g/kg corp, administrată cu viteze de perfuzie crescânde, până la maximum 0,08 ml/kg corp și minut. Doi pacienți au dezvoltat 4 IBG. Cu un total de 50,2 pacient-an expunere, rezultatul acestui criteriu final principal a fost de 0,08 IBG/pacient-an expunere, cu o limită superioară a intervalului de încredere 99% de 0,5. De asemenea, alți parametri de eficacitate, calculați în funcție de pacient-an expunere, cum sunt alte infecții și zilele în care s-au administrat antibiotice, în care au avut loc absențe de la școală sau de la locul de muncă și spitalizări din cauza infecțiilor, au corespuns celor publicați pentru alte Ig i.v. dezvoltate anterior.

Acest studiu a fost urmat de un studiu de extensie efectuat în scopul evaluării tolerabilității Panzyga atunci când a fost administrat la viteze de perfuzare mai mari (cuprinse între 0,08 ml/kg și min și 0,14 ml/kg și min). În total au fost înrolați 21 pacienți. Medicamentul a fost bine tolerat și toți pacienții au terminat studiul conform programării. Au fost raportate evenimentele adverse (EA) legate de

medicamentul de studiu la 2 copii și 2 adulți; cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost greață și cefalee.

Un alt studiu prospectiv, deschis, necontrolat, a fost efectuat la 40 pacienți cu purpură trombocitopenică imună, cu durata de cel puțin 12 luni. Pacienților li s-a administrat o doză zilnică de 1 g/kg timp de 2 zile consecutive. Conform recomandărilor EMA, un răspuns alternativ (RA) a fost definit prin creșterea numărului de trombocite până la  $\geq 30 \times 10^9/l$  și cel puțin dublu față de numărul de trombocite inițial, confirmat în cel puțin 2 evaluări separate, la intervale de cel puțin 7 zile, în absența sângerării. Un RA a fost observat la 24 pacienți (66,7%).

Conform recomandărilor EMA, un răspuns complet (RC) a fost definit prin obținerea unui număr de trombocite de  $\geq 100 \times 10^9/L$ , evidențiat la cel puțin 2 evaluări separate, la intervale de cel puțin 7 zile, în absența unor sângerări noi. Un RC a fost observat la 18 pacienți (50,0%).

Pierderea unui RA/RC a fost definită în cazul în care criteriile pentru RA/RC au fost întrunite dar s-au modificat ulterior, prin scăderea numărului de trombocite la  $< 30 \times 10^9/l$  (RA) sau  $< 100 \times 10^9/l$  (RC) sau la mai puțin de dublu față de numărul inițial sau prin apariția unei sângerări. Pierderea RA a fost observată la 11 din 24 pacienți (45,8%) care au îndeplinit criteriile pentru RA. Pierderea RC a fost observată la 14 din 18 pacienți (77,8%) care au îndeplinit criteriile pentru RC.

Pentru informații privind siguranța rezultate în urma studiilor clinice, vezi pct. 4.8.

#### Copii și adolescenți

Nu au existat diferențe majore în ceea ce privește procentul pacienților copii și adolescenți cu EA, comparativ cu adulții. EA legate de clasificarea pe aparate, sisteme și organe „Infecții și infestări“ au fost cele mai frecvente EA apărute la toate grupele de vârstă; cu toate acestea, au fost raportate în procent mai mare la pacienții copii și adolescenți. Aceeași diferență a fost observată în ceea ce privește EA legate de tulburările gastro-intestinale. De asemenea s-a observat că un procent mai mare de pacienți din grupul de vârstă reprezentat de copii și adolescenți au avut EA legate de „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat“ conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Ca urmare a administrării intravenoase, imunoglobulina normală umană este biodisponibilă imediat și complet în circulație. Se distribuie relativ rapid între plasmă și lichidul extracelular; echilibrul între compartimentele intra- și extravascular este atins după aproximativ 3-5 zile.

Panzyga are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 26–39 zile. Acest timp de înjumătățire plasmatică poate fi variabil în funcție de pacient, în special în cazul imunodeficienței primare.

IgG și complexe care conțin IgG sunt scindate la nivelul celulelor din sistemul reticuloendotelial.

#### Copii și adolescenți

Rezultatele studiilor farmacocinetice la diferite grupe de vârstă la pacienții copii și adolescenți sunt rezumate în tabelul următor, comparativ cu adulții.

*Sinteza caracteristicilor farmacocinetice ale IgG totale pentru Panzyga divizate pe diferite grupe de vârstă (valori mediane)*

<i>Copii și adolescenți</i>		<i>Adulți</i>	<i>Toate grupele de vârstă</i>
<i>Copii</i>	<i>Adolescenți</i>		

		≥ 2 și < 12 ani	≥ 12 și < 16 ani	≥ 16 și ≤ 75 ani	
<i>Parametru</i>	<i>Unitate</i>	<i>N= 13</i>	<i>N= 12</i>	<i>N= 26</i>	<i>N= 51</i>
$C_{max}$	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
$C_{min}$ [interval]	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]
ASC <sub>0-tau</sub>	oră g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	zile	36	33	37	36

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman.

Siguranța Panzyga a fost demonstrată în mai multe studii non-clinice privind siguranța farmacologică (efecte cardiovasculare, respiratorii și bronhospastice, potențial trombogen) și studii toxicologice (toxicitate acută, toleranță locală). Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicității. Studiile privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale nu sunt posibile din cauza inducției anticorpilor și interferenței acestora asupra proteinelor heterologe. Deoarece experiența clinică nu a adus dovezi privind existența unui potențial carcinogen al imunoglobulinelor, nu au fost efectuate studii experimentale privind genotoxicitatea/carcinogenitatea la specii heterogene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Glicină

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și cu niciun alt produs pe bază de Ig i.v.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentul poate fi păstrat la temperaturi cuprinse între +8°C și +25°C timp de cel mult 12 luni, fără a mai fi introdus în frigider în cursul acestei perioade, iar după aceea trebuie aruncat.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

1 g	în	10 ml	în flacon cu capacitatea de 20 ml
2,5 g	în	25 ml	în flacon cu capacitatea de 30 ml
5 g	în	50 ml	în flacon cu capacitatea de 70 ml
6 g	în	60 ml	în flacon cu capacitatea de 70 ml
10 g	în	100 ml	în flacon cu capacitatea de 100 ml
3 x 10 g	în	3 x 100 ml	în flacon cu capacitatea de 100 ml

20 g	în	200 ml	în flacon cu capacitatea de 250 ml
3 x 20 g	în	3 x 200 ml	în flacon cu capacitatea de 250 ml
30 g	în	300 ml	în flacon cu capacitatea de 300 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacoanele sunt fabricate din sticlă de tip II, închise cu dopuri din cauciuc bromobutlic și sigilate cu capse detașabile din aluminiu.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau galben pal.

Nu trebuie utilizate soluții care sunt tulburi sau care au depuneri.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Din cauza posibilității de contaminare bacteriană, orice conținut rămas trebuie aruncat.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13595/2020/01-09

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2016  
Reînnoirea autorizației: Decembrie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020