

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Panzyga, 100 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IVIg)

1 ml contém:

Imunoglobulina humana normal.....100 mg
(Pureza igual ou superior a 95% de IgG)

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém: 1 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco para injetáveis de 25 ml contém: 2,5 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 50 ml contém: 5 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 60 ml contém: 6 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 100 ml contém: 10 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 200 ml contém: 20 g de imunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 300 ml contém: 30 g de imunoglobulina humana normal.

Distribuição por subclasses de IgG (valores aproximados):

IgG1	65%
IgG2	28%
IgG3	3%
IgG4	4%

O teor máximo de IgA é de 300 microgramas/ml

Produzido a partir de plasma de dadores humanos.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 69 mg de sódio por frasco para injetáveis de 100 ml, equivalente a 3,45% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

A solução é transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida. O pH da solução é de 4,5 a 5,0, a osmolalidade é ≥ 240 mosmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos):

- Síndromes de imunodeficiência primária (IDP) com produção deficiente de anticorpos.

- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes com infeções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e falha comprovada de anticorpo específico (FCAE)* ou nível sérico de IgG <4 g/l.

*FCAE=falha em obter pelo menos uma duplicação nos títulos de anticorpos IgG face a vacinas com o polissacarídeo e polipeptídeo pneumocócico

Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos):

- Trombocitopenia imune primária (TIP) em doentes com elevado risco de hemorragia ou pré cirurgia para correção do número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Doença de Kawasaki (juntamente com ácido acetilsalicílico; ver 4.2)
- Poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PIDC)
- Neuropatia motor multifocal (NMM)

4.2 Posologia e modo de administração

A terapia de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob a vigilância de um médico experiente no tratamento de imunodeficiências.

Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação clínica.

A dose pode necessitar de ser individualizada consoante a resposta clínica do doente. A dose baseada no peso corporal pode necessitar ajustes nos doentes com baixo peso corporal ou em doentes obesos. Nos doentes obesos, a dose deve basear-se no peso corporal fisiológico padrão.

Os regimes posológicos que se seguem são propostos como orientação.

Terapia de substituição em síndromes de imunodeficiência primária (IDP)

O regime posológico deve atingir um valor mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de pelo menos 6 g/l ou no intervalo de referência normal para a idade da população. São necessários três a seis meses após o início da terapêutica para que se atinja o equilíbrio (níveis de IgG em estado de equilíbrio). A dose inicial recomendada é de 0,4 - 0,8 g/kg administrada uma vez, seguida de pelo menos 0,2 g/kg a cada três ou quatro semanas.

A dose necessária para atingir um nível mínimo de 6 g/l é da ordem dos 0,2 - 0,8 g/kg/mês. O intervalo entre doses quando se atinge o estado de equilíbrio varia entre 3 a 4 semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência de infeções. Para reduzir a taxa de infeções bacterianas, pode ser necessário aumentar a dose e tentar obter níveis mínimos mais elevados.

Imunodeficiências secundárias (conforme definidas em 4.1)

A dose recomendada é 0,2 - 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas.

Os níveis mínimos de IgG devem ser determinados e avaliados em conjunto com a incidência de infeções. A dose deve ser ajustada conforme necessário para obter uma proteção ideal contra infeções, e pode ser necessário aumentar a dose em doentes com uma infeção persistente; poderá ser considerado uma redução da dose quando o doente permanecer livre de infeção.

Trombocitopenia imune primária (TIP)

Existem dois regimes de tratamento alternativos:

- 0,8 - 1 g/kg administrados no primeiro dia; esta dose pode ser repetida uma vez no prazo de três dias
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dois a cinco dias.

O tratamento pode ser repetido se ocorrer uma recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/dia durante cinco dias (com possível repetição da dose em caso de recaída).

Doença de Kawasaki

Deve administrar-se 2,0 g/kg em dose única. Os doentes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

Poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PIDC)

Dose inicial: 2 g/kg, dividida ao longo de 2-5 dias consecutivos.

Doses de manutenção:

1 g/kg ao longo de 1-2 dias consecutivos, a cada 3 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não seja observado qualquer efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Caso o tratamento seja eficaz, o tratamento a longo prazo deverá estar sujeito à opinião do médico, com base na resposta do doente e resposta à manutenção. A posologia e intervalos poderão ter de ser adaptadas de acordo com o decorrer individual da doença.

Neuropatia motor multifocal (NMM)

Dose inicial: 2 g/kg, dividida ao longo de 2-5 dias consecutivos.

Dose de manutenção: 1 g/kg a cada 2 a 4 semanas, ou 2 g/kg a cada 4 a 8 semanas.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após cada ciclo; caso não seja observado qualquer efeito do tratamento ao fim de 6 meses, o tratamento deverá ser interrompido.

Caso o tratamento seja eficaz, o tratamento a longo prazo deverá estar sujeito à opinião do médico, com base na resposta do doente e resposta à manutenção. A posologia e intervalos poderão ter de ser adaptadas de acordo com o decorrer individual da doença.

A tabela que se segue apresenta uma síntese das recomendações posológicas:

Indicação	Dosagem	Frequência de injeção
Terapia de substituição		
Síndromes de imunodeficiência primária	Dose inicial: 0,4 - 0,8 g/kg Dose de manutenção: 0,2 - 0,8 g/kg	a cada 3 - 4 semanas
Imunodeficiência secundária (conforme definido em 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	a cada 3 - 4
Imunomodulação		
Trombocitopenia imune primária	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/d	no 1.º dia, podendo ser repetida uma vez no prazo de 3 dias ou durante 2 - 5 dias
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 dias
Doença de Kawasaki	2 g/kg	numa única dose em associação com ácido acetilsalicílico
Poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PIDC)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg	Em doses divididas ao longo de 2-5 dias A cada 3 semanas, ao longo de 1-2 dias
Neuropatia motor multifocal (NMM)	Dose inicial: 2 g/kg Dose de manutenção: 1 g/kg ou 2 g/kg	Ao longo de 2-5 dias consecutivos A cada 2-4 semanas ou A cada 4-8 semanas, ao longo de 2-5 dias

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0 - 18 anos) não é diferente da posologia dos adultos, pois nas indicações clínicas indicadas a posologia é calculada com base no peso corporal e ajustada de acordo com o resultado clínico.

Compromisso hepático

Não existem evidências disponíveis que exijam um ajuste da dose.

Compromisso renal

Sem ajuste da dose a menos que clinicamente justificado, ver secção 4.4.

Idosos

Sem ajuste da dose a menos que clinicamente justificado, ver secção 4.4.

Modo de administração

Para administração por via intravenosa.

A imunoglobulina humana normal deve ser perfundida por via intravenosa a uma velocidade inicial de 0,6 ml/kg/h durante 30 minutos. Ver secção 4.4. Na eventualidade de uma reação adversa, a velocidade de administração deverá ser reduzida ou a perfusão interrompida. Se bem tolerada, a velocidade de administração pode ser aumentada gradualmente até ao máximo de 4,8 ml/kg/h.

Nos doentes com IDP que toleraram bem a velocidade de perfusão de 4,8 mg/kg/h, esta pode ainda ser aumentada gradualmente até ao no máximo de 8,4 ml/kg/h.

De modo a perfundir qualquer medicamento que tenha restado nos tubos no final da perfusão, os tubos de perfusão podem ser irrigados com soro fisiológico a 0,9% ou com uma solução de dextrose a 5%.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (imunoglobulinas humanas) ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 4.4 e 6.1).

Os doentes com uma deficiência seletiva de IgA que desenvolveram anticorpos contra a IgA, uma vez que a administração de um produto contendo IgA pode resultar em anafilaxia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser registados o nome e número do lote do produto administrado.

Precauções para utilização

É possível evitar potenciais complicações assegurando que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina humana normal, começando por administrar lentamente o medicamento (0,6 - 1,2 ml/kg/h).
- são cuidadosamente vigiados durante o período de perfusão para detetar quaisquer sintomas que possam ocorrer. Em particular, com vista a detetar potenciais sinais adversos, há que vigiar durante a primeira perfusão os doentes que nunca foram tratados com imunoglobulina humana normal, os doentes que transitaram de outra IVIg ou se decorreu um período de tempo prolongado desde a perfusão anterior. Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Em todos os doentes, a administração de IVIg requer:

- hidratação adequada antes do início da perfusão de IVIg
- monitorização da produção de urina
- monitorização dos níveis séricos de creatinina
- evitar o uso concomitante de diuréticos da ansa (ver 4.5).

Em caso de reação adversa, a velocidade de administração dever ser reduzida ou interrompida a perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Reação à perfusão

Certas reações adversas (p. ex. dor de cabeça, rubor, calafrios, mialgia, pieira, taquicardia, dor no fundo das costas, náuseas e hipotensão) podem estar relacionadas com a velocidade de perfusão. A velocidade de perfusão recomendada na secção 4.2 deve ser rigorosamente seguida. É necessário vigiar de perto os doentes, observando com cuidado quaisquer sintomas que possam ocorrer durante o período de perfusão.

Certas reações adversas podem ocorrer com mais frequência:

- em doentes que estão a receber imunoglobulina humana normal pela primeira vez ou, em casos raros, quando o medicamento de imunoglobulina humana normal é substituído ou ocorre um intervalo de tempo prolongado desde a perfusão anterior.
- Em doentes com uma infeção não-tratada ou uma inflamação crónica subjacente

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras.

Pode desenvolver-se anafilaxia em doentes

- com IgA indetetável que tenham anticorpos anti-IgA
- que tenha tolerado tratamento anterior com imunoglobulina humana normal

Em caso de choque deve ser implementado o tratamento médico padrão para estas situações.

Tromboembolismo

Existem evidências clínicas de uma relação entre a administração de IVIg e acontecimentos tromboembólicos, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo apoplexia), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que se supõe estar relacionada com o aumento relativo da viscosidade sanguínea através do afluxo elevado de imunoglobulina em doentes de risco. Deve tomar-se cuidado na prescrição e perfusão de IVIg em doentes obesos, com fatores de risco pré-existent para acontecimentos trombóticos (tais como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, com trombofilia adquirida ou hereditária, sujeitos a períodos prolongados de imobilização, com hipovolemia grave e com patologias que aumentem a viscosidade sanguínea).

Em doentes com risco de reações adversas tromboembólicas, as IVIg devem ser administradas na velocidade de perfusão e na dosagem mais baixa possível.

Insuficiência renal aguda

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes tratados com IVIg. Na maioria dos casos, foram identificados fatores de risco como insuficiência renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, excesso de peso, utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos ou idade superior a 65 anos.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da perfusão de IVIg, especialmente em doentes que se considerem ter um risco potencialmente acrescido de desenvolverem falência renal aguda, e novamente a intervalos adequados. Em doentes com risco de falência renal aguda, as IVIg devem ser administradas na velocidade de perfusão e na dosagem mais baixa possível.

Em caso de disfunção renal, deverá ser considerada a suspensão da IVIg. Apesar das notificações de disfunção renal e insuficiência renal aguda referidas terem sido associadas à utilização de diversas IVIg autorizadas contendo vários excipientes, tais como sacarose, glucose e maltose, as que continham sacarose como estabilizante foram responsáveis por uma parcela desproporcionada do total. Nos doentes de risco, pode ponderar-se a utilização de IVIg que não contenham estes excipientes. Panzyga não contém sacarose, maltose ou glucose.

Síndrome de meningite asséptica (SMA)

Notificou-se a ocorrência de síndrome de meningite asséptica associada ao tratamento com IVIg. Normalmente, a síndrome surge várias horas a dois dias após o tratamento com IVIg. As análises ao líquido cefalorraquidiano dão frequentemente resultados positivos, com pleocitose predominantemente da série granulocítica, com valores até vários milhares de células por mm³, e níveis elevados de proteínas que podem atingir até várias centenas de mg/dl.

A SMA pode ocorrer com mais frequência em associação ao tratamento com altas doses de IVIg (2 g/kg).

Os doentes que exibam esses sinais e sintomas devem ser sujeitos a um exame neurológico pormenorizado, incluindo exames ao LCR, a fim de excluir outras causas de meningite.

A interrupção do tratamento com IVIg resultou na remissão da SMA passados alguns dias, sem sequelas.

Anemia hemolítica

As IVIg podem conter anticorpos contra os grupos sanguíneos, que poderão atuar como hemolisinas e induzir in vivo o revestimento dos eritrócitos com imunoglobulina, provocando uma reação de antiglobulina direta positiva (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode surgir após a terapêutica com IVIg devido ao aumento do sequestro de eritrócitos. Os doentes tratados com IVIg devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas clínicos de hemólise (ver secção 4.8).

Neutropenia/leucopenia

Foi relatada uma diminuição transitória, ocasionalmente grave, nas contagens de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, após o tratamento com IVIg. Isto ocorre tipicamente no prazo de horas a dias após a administração de IVIg, e resolve-se espontaneamente no prazo de 7 a 14 dias.

Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

Existem alguns relatórios de edema pulmonar agudo não-cardiogénico em doentes a receberem IVIg [Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)]. A TRALI é caracterizada por hipoxia grave, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI surgem habitualmente durante a transfusão ou nas 6 horas seguintes, muitas vezes no prazo de 1 a 2 horas. Por conseguinte, é necessário monitorizar os doentes que recebem IVIg quanto para detetar reações adversas pulmonares, caso em que a perfusão de IVIg tem de ser imediatamente interrompida. A TRALI é uma lesão potencialmente fatal que requer assistência médica imediata nos cuidados intensivos.

Interferência com testes sorológicos

Após a administração de imunoglobulinas, o aumento transitório de vários anticorpos passivamente transferidos para o sangue do doente pode dar origem a resultados positivos falsos em testes sorológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, p. ex., A, B, D, pode interferir com alguns testes sorológicos para a pesquisa de aloanticorpos contra os eritrócitos, tais como a prova direta antiglobulina (teste de Coombs direto).

Agentes transmissíveis

A seleção de dadores, a análise individual das dádivas e das pools plasmáticas com marcadores específicos de infeções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação viral, constituem medidas convencionais na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando são administrados medicamentos derivados do sangue ou do plasma, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto aplica-se também a vírus desconhecidos ou emergentes, assim como outros agentes patogénicos.

Deve ser considerada a vacinação apropriada para todos os doentes que recebam derivados do sangue ou do plasma.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus de invólucro como VIH, VHB e VHC e para os vírus sem invólucro VHA e parvovírus B19.

A experiência clínica sugere a ausência de transmissão de hepatite A ou de parvovírus B19 com imunoglobulinas, assumindo-se também que o teor de anticorpos constitui uma contribuição importante para a segurança viral.

Informação importante acerca de alguns dos componentes de Panzyga

Este medicamento contém 69 mg de sódio por frasco para injetáveis de 100 ml, equivalente a 3,45% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

População pediátrica

As advertências e precauções aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode diminuir a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados, tais como as do sarampo, rubéola, parotidite e varicela, por um período de 6 semanas e até 3 meses. Após a administração deste medicamento, deve decorrer um intervalo de 3 meses até à vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta interação pode persistir até 1 ano. Deste modo, os doentes que sejam vacinados contra o sarampo devem efetuar uma verificação do seu título de anticorpos.

Diuréticos de ansa

Evitar a utilização concomitante de diuréticos de ansa.

População pediátrica

As interações indicadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança deste medicamento para uso na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados, pelo que deve ser administrado com precaução a grávidas e mães lactantes. Está demonstrado que as IVIg atravessam a placenta, sobretudo durante o terceiro trimestre. A experiência clínica existente com as imunoglobulinas revela que não são de esperar efeitos prejudiciais no curso da gravidez, no feto ou no recém-nascido.

Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite. Não são esperados efeitos negativos nos recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

A experiência clínica existente com as imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos prejudiciais na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Panzyga tem uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes que sofram reações adversas durante o tratamento devem aguardar pela sua resolução antes de conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas causadas por imunoglobulinas humanas normais (em frequência decrescente) incluem (ver também Secção 4.4):

- calafrios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralguas, tensão arterial baixa e lombalgia moderada
- reações hemolíticas reversíveis; especialmente nos doentes com os grupos sanguíneos A, B e AB e, (raramente) com anemia hemolítica que exija transfusão.
- (raramente) reações cutâneas transitórias (incluindo lupus eritematoso cutâneo – frequência desconhecida)
- (muito raramente) reações tromboembólicas tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, trombose venosa profunda

- casos de meningite asséptica reversível
- casos de aumento do nível de creatinina sérica e/ou ocorrência de insuficiência renal aguda.
- Casos de Lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI)

Lista tabelada das reações adversas

A tabela apresentada de seguida está de acordo com a classificação dos sistemas de órgãos do MedDRA (Classe de Sistemas de Órgãos e Nível de Termos Preferidos).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada Classe de Órgãos.

Frequência das reações adversas medicamentosas em estudos clínicos com Panzyga:

Classes de sistemas de órgãos (SOC) do MedDRA de acordo com a sequência:	Reação Adversa	Frequência por Perfusão	Frequência por doente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemólise†, anemia, leucopenia	Pouco frequente	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequente	Muito frequente
	----- Meningite asséptica, hipostesia, tonturas	Pouco frequente	Frequente
Afeções oculares	Prurido ocular	Pouco frequente	Frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor de ouvidos	Pouco frequente	Frequente
Cardiopatias	Taquicardia	Pouco frequente	Frequente
Vasculopatias	Hipertensão	Pouco frequente	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequente	Frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente	Muito frequente
	----- Vómitos, dores abdominais, desconforto abdominal	Pouco frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema	Pouco frequente	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, mialgia, dores ou rigidez musculoesquelética	Pouco frequente	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequente	Muito frequente
	----- Calafrios, dor torácica, dores, sensação de frio, astenia, fadiga, prurido no local de perfusão	Pouco frequente	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das enzimas hepáticas	Pouco frequente	Frequente

† caso assintomático

Foram notificadas as seguintes reações na experiência pós-comercialização com Panzyga
 A frequência das reações pós-comercialização não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Classes de sistemas de órgãos (SOC) do MedDRA	Reações Adversas (PT)	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Reações anafiláticas, hipersensibilidade	Desconhecida
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Hipostesia, parestesia, tremor	Desconhecida
Cardiopatias	Taquicardia	Desconhecida
Vasculopatias	Hipertensão	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse, dispneia	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema, prurido, erupção cutânea, urticária	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, dor no pescoço, dores nas extremidades	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, sensação de desconforto torácico, dor torácica, fadiga, sensação de calor, mal-estar	Desconhecida

Foram notificadas as seguintes reações em tratamentos com IVIg, que podem também ocorrer após a administração de Panzyga:

Classes de sistemas de órgãos (SOC) do MedDRA	Reações Adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilatoide, edema angioneurótico, edema facial
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipervolemia, (pseudo)hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação, estado confusional, nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Acidente vascular cerebral, coma, perda de consciência, convulsões, encefalopatia, enxaqueca, perturbações da fala, fofobia
Cardiopatias	Paragem cardíaca, angina de peito, bradicardia, palpitações, cianose
Vasculopatias	Falência ou colapso circulatório periférico, flebite, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Insuficiência respiratória, apneia, síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema pulmonar, broncospasmo, hipoxia, sibilo
Afeções hepatobiliares	Disfunção hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome de Steven-Johnson, epidermólise, esfoliação cutânea, eczema, dermatite, alopecia
Doenças renais e urinárias	Dores renais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção, calores, sintomatologia do tipo gripal, rubor, edema, letargia, sensação de ardor, hiper-hidrose
Exames complementares de diagnóstico	Prova direta de Coombs positiva, velocidade de sedimentação eritrocitária falsamente elevada, diminuição da saturação de oxigénio

Descrição de reações adversas selecionadas

Consultar a secção 4.4 para detalhes sobre acontecimentos adversos selecionados, tais como reações de hipersensibilidade, tromboembolia, falência renal aguda, síndrome de meningite asséptica e anemia hemolítica.

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças foram iguais às verificadas nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode originar hipervolemia e hiperviscosidade particularmente em doentes de risco tais como idosos ou doentes com insuficiência cardíaca ou renal (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3- Vacinas e imunoglobulinas; Imunoglobulinas Código ATC: J06B A02.

A imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um largo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. Geralmente, é preparada a partir de pools de plasma de não menos de 1.000 dádivas. Possui uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G proporcional próxima à existente no plasma humano nativo. Doses adequadas deste medicamento podem restabelecer para valores normais os níveis de imunoglobulina G anormalmente baixos.

O mecanismo de ação em outras indicações, que não a terapia de substituição, não está totalmente elucidado.

Estudos Clínicos

Foi realizado um estudo prospetivo, aberto, não-controlado, em 51 doentes com síndromes de imunodeficiência primária. Os doentes foram recrutados em três faixas etárias (≥ 2 anos e < 12 anos, ≥ 12 anos e < 16 anos, e ≥ 16 anos e ≤ 75 anos). O principal critério de avaliação do estudo foi a taxa de infeções bacterianas graves (IBG) por pessoa em cada ano durante o tratamento. No total, durante o decorrer deste estudo, os doentes receberam 17 ou 13 perfusões de Panzyga consoante os respetivos

intervalos regulares de tratamento eram de 3 em 3 semanas ou 4 em 4 semanas. A dose foi de 0,2 - 0,8 g/kg, a perfundir a velocidades crescentes até ao máximo de 0,08 ml/kg/min. Dois doentes sofreram 4 IBG. Com um total de 50,2 anos de exposição, o resultado do principal critério de avaliação foi de 0,08 IBG/doente em cada ano de exposição, com um limite superior de 0,5 para um intervalo de confiança de 99%. Também os outros parâmetros de eficácia, tais como outras infeções, dias com utilização de antibióticos, ausência da escola ou do trabalho e hospitalizações motivadas por infeção, estiveram em linha com as publicações relativas a outras IVIg.

Este estudo foi prolongado para avaliar a tolerabilidade de Panzyga quando administrado a velocidades de perfusão superiores (de 0,08 ml/kg/min até 0,14 ml/kg/min). No total, foram incluídos 21 doentes. O medicamento foi bem tolerado e todos os doentes concluíram o estudo tal como planeado. Foram notificados acontecimentos adversos em 2 crianças e 2 adultos, relacionados com o medicamento em avaliação. As reações notificadas com mais frequência foram náuseas e cefaleia.

Foi ainda realizado um estudo prospetivo, aberto, não-controlado, em 40 doentes com púrpura trombocitopénica imune com duração igual ou superior a 12 meses. Os doentes receberam uma dose diária de 1 g/kg durante 2 dias consecutivos. Por definição, a resposta terapêutica alternativa (RA), segundo a Orientação da EMA, corresponde a um aumento do número de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/l$ que deverá corresponder a, pelo menos, o dobro do número de plaquetas inicial e a ausência de hemorragia. Este resultado deverá ser confirmado em, pelo menos, duas ocasiões distintas num espaço de 7 dias. A resposta terapêutica alternativa foi observada em 24 doentes (66,7%).

Por definição, a resposta terapêutica completa (RC), segundo a Orientação da EMA, corresponde a um aumento do número de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ verificado em pelo menos duas ocasiões distintas no espaço de 7 dias, sem novas hemorragias. A resposta terapêutica completa foi observada em 18 doentes (50,0%).

Considerou-se como ausência de resposta terapêutica quando os critérios de RA e RC foram inicialmente cumpridos mas voltaram a agravar-se, com a redução do número de plaquetas para $< 30 \times 10^9/l$ (RA), $< 100 \times 10^9/l$ (RC), a redução do número de plaquetas para valores inferiores ao dobro da contagem inicial, ou a ocorrência de hemorragia. Relativamente à ausência de resposta terapêutica, esta verificou-se em 11 de 24 doentes (45,8%) que cumpriram os critérios de RA e em 14 de 18 doentes (77,8%) que cumpriram os critérios de RC.

As informações de segurança decorrentes dos estudos clínicos podem ser encontradas na secção 4.8.

População pediátrica

Não se verificaram diferenças importantes entre a proporção de doentes crianças ou adolescentes e os adultos com acontecimentos adverso (AA). Os AA relacionados com a classe de sistemas de órgãos “Infeções e infestações” foram os mais frequentes em todos os grupos etários. Contudo, foram notificados numa maior percentagem em crianças e adolescentes. Notou-se a mesma diferença em termos dos AA relacionados com as doenças gastrointestinais. Além disso, foi ainda observada uma maior percentagem de AA no grupo etário das crianças na classe de sistemas de órgãos “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana normal fica imediata e completamente disponível na circulação do recetor após a administração intravenosa. É distribuída relativamente depressa entre o plasma e o líquido extravascular alcançando-se o equilíbrio entre os compartimentos intra e extravascular em aproximadamente 3 a 5 dias.

Panzyga apresenta uma semivida média de 26 - 39 dias. Esta semivida pode variar entre os doentes, sobretudo nos casos de imunodeficiência primária.

A IgG e os complexos IgG são degradados nas células do sistema reticuloendotelial.

População pediátrica

Os resultados dos estudos farmacocinéticos nos diferentes grupos etários pediátricos são sucintamente indicados na tabela que se segue, sendo comparados com os adultos.

Visão geral das características farmacocinéticas da IgG total com Panzyga nos diferentes grupos etários (valores medianos)

Parâmetro	Unidade	População pediátrica		Adultos	Todos os grupos etários
		Crianças	Adolescentes		
		≥ 2 a < 12 anos	≥ 12 a < 16 anos	≥ 16 a ≤ 75 anos	
		N= 13	N= 12	N= 26	N= 51
C _{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C _{min} [intervalo]	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}	hxg/l	6957	6826	7224	7182
t _{1/2}	dias	36	33	37	36

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são componentes normais do corpo humano.

A segurança de Panzyga foi demonstrada em diversos estudos farmacológicos (efeitos cardiovasculares, respiratórios e brôncoespásticos, potencial trombogénico) e toxicológicos de segurança (toxicidade aguda, tolerância local). Segundo estes estudos convencionais de farmacologia e de toxicidade, os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano. Os estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva em animais não são exequíveis, devido à indução da produção de anticorpos contra proteínas heterólogas e à sua interferência. Visto que a experiência clínica não apresenta provas de potencial carcinogénico das imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais de genotoxicidade/carcinogenicidade em espécies heterogêneas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Glicina, Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos nem com outros produtos com IVIg.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O medicamento pode ser conservado a temperaturas entre +8°C e +25°C durante 12 meses, sem voltar a ser refrigerado durante este período. Após este período, o produto deve ser inutilizado se não for administrado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentações:

1 g	em	10 ml	num frasco para injetáveis de 20 ml
2.5 g	em	25 ml	num frasco para injetáveis de 30 ml
5 g	em	50 ml	num frasco de 70 ml
6 g	em	60 ml	num frasco de 70 ml
10 g	em	100 ml	num frasco de 100 ml
3 x 10 g	em	3 x 100 ml	num frasco de 100 ml
20 g	em	200 ml	num frasco de 250 ml
3 x 20 g	em	3 x 200 ml	num frasco de 250 ml
30 g	em	300 ml	num frasco de 300 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Os frascos para injetáveis/frascos são constituídos por vidro de tipo II fechado por rolhas de borracha bromobutílica e vedados com cápsulas de fecho de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento deve estar à temperatura ambiente ou corporal antes da utilização.

A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente e incolor ou amarela pálida.

As soluções turvas ou com depósito não devem ser usadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Devido à possibilidade de contaminação bacteriana, qualquer produto que reste na embalagem deve ser eliminado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.
R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº
1700-268 Lisboa

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5675475 (1x10 ml)
5675509 (1x25ml)
5675525 (1x50 ml)
5675517 (1x60 ml)
5675533 (1x100 ml)
5675566 (3x100 ml)
5675541 (1x200 ml)
5675574 (3x200 ml)
5675558 (1x300 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26.02.2016

Data da última renovação: 04.02.2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2020