

ELEMENTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos elementos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PANZYGA de forma segura y eficaz. Vea la Información de prescripción completa de PANZYGA.

PANZYGA (inmunoglobulina intravenosa, humana - ifas)

Preparación líquida al 10%

Aprobación inicial en EE. UU.: 2018

ADVERTENCIA: TROMBOSIS, DISFUNCIÓN RENAL e INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Vea el recuadro de advertencia completo en la Información de prescripción completa

- Se puede producir trombosis con los productos de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), incluido PANZYGA. Los factores de riesgo pueden incluir: edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovasculares.

- Se puede producir disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía osmótica y muerte con la administración de productos de IGIV en pacientes propensos. La disfunción renal y la insuficiencia renal aguda se producen con más frecuencia en los pacientes que reciben productos de IGIV que contienen sacarosa. PANZYGA no contiene sacarosa.

- Para los pacientes en riesgo de trombosis, disfunción renal o insuficiencia renal, administre PANZYGA a la mínima velocidad de infusión posible. Asegure la adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración del medicamento. Monitoree para detectar signos y síntomas de trombosis y evalúe la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad.

- Asegúrese de que los pacientes con insuficiencia renal preexistente no tienen hipovolemia. Suspenda PANZYGA si se deteriora la función renal (2, 5.2).
- Para pacientes en riesgo de disfunción renal o episodios trombóticos, administre PANZYGA a la dosis y velocidad de infusión mínimas posibles (5.2, 5.4).

----- PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES -----
Solución que contiene IgG al 10% (100 mg/ml) (3, 16)

----- CONTRAINDICACIONES -----

- Antecedentes de reacciones anafilácticas o sistémicas graves a las inmunoglobulinas humanas (4)
- Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y antecedentes de hipersensibilidad (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Los pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad grave a PANZYGA. Se deberá disponer de inmediato de epinefrina para tratar cualquier reacción de hipersensibilidad aguda grave (5.1).
- Monitoree la función renal, incluido los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica y el volumen de orina en pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda (5.2).
- Se puede producir hiperproteinemia, aumento de la osmolaridad sérica e hiponatremia en los pacientes que reciben PANZYGA (5.3).
- Se puede desarrollar hemólisis intravascular o debido al mayor secuestro de glóbulos rojos después de los tratamientos con PANZYGA. Los factores de riesgo de hemólisis incluyen dosis altas y grupo sanguíneo distinto del grupo O. Monitoree estrechamente a los pacientes para detectar hemólisis y anemia hemolítica (5.6).
- Se puede producir el síndrome de meningitis aséptica en pacientes que reciben PANZYGA, especialmente con dosis altas o infusiones rápidas (5.5).
- Monitoree a los pacientes para detectar reacciones adversas pulmonares [lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)] (5.7).
- PANZYGA se elabora a partir de plasma humano y puede contener agentes infecciosos (p. ej., virus, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJv) y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (5.10).

----- REACCIONES ADVERSAS -----

- IP: Las reacciones adversas más frecuentes informadas en más del 5% de los participantes durante un ensayo clínico fueron: dolor de cabeza, náuseas, fiebre, fatiga y dolor abdominal (6).
- TPI crónica en adultos. Las reacciones adversas más frecuentes informadas en más del 5% de los participantes durante un ensayo clínico fueron: dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, mareos y anemia (6).
- PDIC en adultos. Las reacciones adversas más frecuentes informadas en más del 5% de los participantes durante un ensayo clínico fueron: dolor de cabeza, fiebre, dermatitis, aumento de la presión sanguínea (6).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

- La transferencia pasiva de anticuerpos puede inducir a errores en los resultados de las pruebas serológicas (7).
- La transferencia pasiva de anticuerpos puede interferir con la respuesta inmunitaria a vacunas con virus vivos, tal como las vacunas del sarampión, las paperas y la rubéola (7).

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Uso geriátrico: En pacientes mayores de 65 años y en cualquier paciente en riesgo de desarrollar insuficiencia renal, aplique la infusión PANZYGA a la mínima velocidad de infusión posible y no exceda la dosis recomendada de PANZYGA (8.5).

Para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE, consulte la sección 17.

Revisado: [01/2021]

----- PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES -----

Indicaciones y uso (1) 01/2021
Posología y administración, dosis (2.1) 01/2021

----- INDICACIONES Y USO -----

PANZYGA es una preparación líquida ifas al 10% de inmunoglobulina intravenosa (humana) indicada para el tratamiento de:

- Inmunodeficiencia humoral primaria (IP) en pacientes a partir de 2 años de edad (1.1).
- Trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica en adultos (1.2).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en adultos (1.3)

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

Únicamente para uso por vía intravenosa (2).

Indicación	Dosis	Velocidad de infusión inicial	Velocidad de infusión máxima (según tolerancia)
IP	300-600 mg/kg (3-6 ml/kg) cada 3-4 semanas	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	14 mg/kg/min (0.14 ml/kg/min)
TPI crónica en adultos	2 g/kg (20 ml/kg), divididos en 2 dosis diarias de 1 g/kg (10 ml/kg) administradas en 2 días consecutivos	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	8 mg/kg/min (0.08 ml/kg/min)
PDIC en adultos	Dosis de carga: 2 g/kg (20 ml/kg), divididos en 2 dosis diarias de 1 g/kg (10 ml/kg) administradas en 2 días consecutivos Dosis de mantenimiento: 1-2 g/kg (10-20 mL/kg) cada 3 semanas divididos en 2 dosis administradas durante 2 días consecutivos	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	12 mg/kg/min (0.12 ml/kg/min)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

RECUADRO DE ADVERTENCIA: TROMBOSIS, DISFUNCIÓN RENAL E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Enfermedades de inmunodeficiencia humoral primaria (PI)
- 1.2 Trombocitopenia inmunitaria crónica (ITP)
- 1.3 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Administración

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipersensibilidad
- 5.2 Insuficiencia renal
- 5.3 Hiperproteïnemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia,
- 5.4 Episodios trombóticos
- 5.5 Síndrome de meningitis aséptica
- 5.6 Hemólisis
- 5.7 Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)
- 5.8 Hipertensión
- 5.9 Sobrecarga de volumen
- 5.10 Transmisión de agentes infeccios
- 5.11 Pruebas de laboratorio de control

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad
- 13.2 Farmacología y/o toxicología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)
- 14.2 Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TPI) en adultos
- 14.3 Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en adultos

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subapartados omitidos de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

PANZYGA, inmunoglobulina intravenosa (humana) - ifas

Preparación líquida al 10%

ADVERTENCIA: TROMBOSIS, DISFUNCIÓN RENAL e INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Se puede producir trombosis con los productos de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), incluida PANZYGA. Los factores de riesgo pueden incluir: edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovasculares. Se puede producir trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos. (Vea **ADVERTENCIA** y **PRECAUCIONES [5.4]**, **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE [17]**)

Se puede producir disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefrosis osmótica y la muerte en pacientes con predisposición que reciben productos IGIV, inclusive PANZYGA. Los pacientes con predisposición a disfunción renal incluyen aquellos con un grado de insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, septicemia, paraproteinemia o pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos conocidos. La disfunción renal y la insuficiencia renal aguda se producen con más frecuencia en los pacientes que reciben productos de IGIV que contienen sacarosa. PANZYGA no contiene sacarosa.

Para los pacientes en riesgo de trombosis, disfunción renal o insuficiencia renal aguda, administre PANZYGA a la dosis mínima y a la mínima velocidad de infusión posible. Asegure la adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración del medicamento. Monitoree para detectar signos y síntomas de trombosis y evalúe la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad. (Vea **POSOLOGÍA** y **ADMINISTRACIÓN [2.3]**, **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES [5.2, 5.4]**)

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Enfermedades de inmunodeficiencia humoral primaria (PI)

PANZYGA está indicado para el tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP) en pacientes a partir de 2 años de edad. Esto incluye, entre otros, agammaglobulinemia congénita, inmunodeficiencia variable común, agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencias combinadas graves.

1.2 Trombocitopenia inmunitaria crónica (ITP)

PANZYGA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TPI para aumentar el recuento de plaquetas para controlar o prevenir sangrados.

1.3 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

PANZYGA está indicado para el tratamiento de adultos con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) para mejorar la alteración y discapacidad neuromuscular.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso solamente

2.1 Dosis

Indicación	Dosis	Velocidad de infusión inicial (primeros 30 min)	Velocidad de infusión máxima (según tolerancia)
Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)*	De 300 a 600 mg/kg de peso corporal (3-6 ml/kg) administrados cada 3 a 4 semanas	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	14 mg/kg/min (0.14 ml/kg/min)
Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica	2 g/kg (20 ml/kg), divididos en 2 dosis diarias de 1 g/kg (10 ml/kg) administradas en 2 días consecutivos	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	8 mg/kg/min (0.08 ml/kg/min)

Indicación	Dosis	Velocidad de infusión inicial (primeros 30 min)	Velocidad de infusión máxima (según tolerancia)
<i>Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)</i>	<u>Dosis de carga:</u> 2 g/kg (20 ml/kg), divididos en 2 dosis diarias de 1 g/kg (10 ml/kg) administradas en 2 días consecutivos <u>Dosis de mantenimiento:</u> 1-2 g/kg (10-20 ml/kg) cada 3 semanas divididos en 2 dosis diarias administradas durante 2 días consecutivos	1 mg/kg/min (0.01 ml/kg/min)	12 mg/kg/min (0.12 ml/kg/min)

*Es posible que ante diferencias importantes en la semivida de Ig G entre los pacientes con IP sea necesario variar la dosis y la frecuencia del tratamiento con inmunoglobulinas entre los pacientes. Determine la dosis y frecuencia apropiadas monitoreando la respuesta clínica. Ajuste la dosis a lo largo del tiempo para lograr los niveles máximos deseados de Ig G y las respuestas clínicas.

La velocidad de infusión inicial deberá mantenerse durante 30 minutos. Después de la infusión inicial y si se tolera, la velocidad de infusión se puede aumentar gradualmente cada 15-30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad máxima de infusión mostrada en la tabla anterior para cada indicación.

Exposición al sarampión.

Si un paciente con inmunodeficiencia humoral primaria ha estado expuesto al sarampión, es posible que sea prudente administrar una dosis extra de IGIV lo antes posible y en los 6 días siguientes de la exposición. Una dosis de 400 mg/kg deberá proporcionar un nivel sérico > 240 mUI/ml de anticuerpos contra el virus del sarampión durante al menos dos semanas.

Si un paciente con inmunodeficiencia humoral primaria está en riesgo de futura exposición al sarampión y recibe una dosis inferior a 530 mg/kg cada 3-4 semanas, la dosis deberá aumentarse hasta al menos 530 mg/kg. Esto deberá proporcionar un nivel sérico de 240 mUI/ml de anticuerpos contra el sarampión durante al menos 22 días después de la infusión.

2.2 Administración

- Inspeccione visualmente los productos parenterales para ver si tiene material particulado o está decolorado antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No use PANZYGA si está turbio y/o decolorado. Con una aguja no más grande de calibre 16, inserte la aguja solo una vez en el tapón (delineado por el anillo elevado para penetración). Penetre el tapón perpendicularmente a su plano y dentro del anillo.
- Los frascos de PANZYGA se pueden preparar en condiciones asépticas en bolsas de infusión estériles. Aplique la infusión en las 8 horas siguientes a la mezcla.
- Administre a temperatura ambiente o corporal solo por vía intravenosa.
- PANZYGA no se suministra con un equipo de infusión. Si no se utiliza un equipo de infusión filtrado (no obligatorio), escoja un tamaño de filtro de 0.2-200 micras.
- No administre PANZYGA simultáneamente con otra preparación intravenosa en el mismo equipo de infusión, incluidos productos de inmunoglobulina de otro fabricante.
- Después de la administración, la vía de infusión se puede lavar con solución salina normal o dextrosa en agua al 5%.
- Monitoree cuidadosamente al paciente durante toda la infusión. Determinadas reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión y desaparecerán poco después de disminuir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión. En tales casos, una vez que desaparezcan los síntomas, reinicie la infusión a una velocidad más baja. Asegúrese de que los pacientes con insuficiencia renal preexistente no estén hipovolémicos. Para pacientes en riesgo de disfunción renal o episodios tromboembólicos, administre PANZYGA a la velocidad de infusión mínima posible [ver *Advertencias y precauciones (5.2, 5.4)*]. No exceda los 3.3 mg/kg/min (0.033 ml/kg/min). Interrumpa si se deteriora la función renal.

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Solución que contiene IgG al 10% (100 mg/ml) (vea *Presentación/almacenamiento y manipulación (16)*).

4 CONTRAINDICACIONES

- PANZYGA está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, tal como anafilaxia, a las inmunoglobulinas humanas.
- PANZYGA está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y antecedentes de hipersensibilidad.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad (*ver Contraindicaciones (4)*). [1] En caso de hipersensibilidad, interrumpa de inmediato la infusión de PANZYGA e instaure el tratamiento apropiado. Tenga disponible epinefrina para el tratamiento inmediato de reacciones de hipersensibilidad agudas graves.

PANZYGA contiene cantidades traza de Ig A (promedio de 100 µg/ml en una solución al 10%). En pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad graves cuando se administra PANZYGA (*ver Contraindicaciones (4)*).

5.2 Insuficiencia renal

Se puede producir disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía osmótica y muerte después de usar PANZYGA en pacientes propensos. Asegúrese de que los pacientes no están hipovolémicos antes de iniciar la infusión de PANZYGA.

En pacientes en riesgo de desarrollar disfunción renal por insuficiencia renal preexistente o predisposición a insuficiencia renal aguda (tal como personas con diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, septicemia, paraproteïnemia o aquellos que reciben medicamentos nefrotóxicos conocidos), administre PANZYGA a la velocidad de infusión mínima posible (*ver el recuadro de advertencia y la sección Posología y administración (2)*).

Es especialmente importante el monitoreo periódico de las pruebas de la función renal en pacientes que se consideren en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda. Evalúe la función renal, incluida una medición del nitrógeno ureico en sangre (NUS)/creatinina sérica, antes de la infusión inicial de PANZYGA y de nuevo a partir de ese momento, a los intervalos apropiados. Si se deteriora la función renal, considere interrumpir el producto.

5.3 Hiperproteinemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia

Se puede producir hiperproteinemia, aumento de la osmolaridad sérica e hiponatremia en los pacientes que reciben PANZYGA. Es crítico clínicamente distinguir entre hiponatremia real y pseudohiponatremia relacionada con hiperproteinemia con la disminución simultánea de la osmolalidad sérica calculada o aumento del intervalo osmolar, porque el tratamiento con el objetivo de disminuir el agua libre en suero en pacientes con pseudohiponatremia puede provocar hipovolemia, un aumento mayor de la viscosidad sérica y un riesgo más alto de episodios tromboembólicos. [2]

5.4 Episodios trombóticos

Se puede producir trombosis después del tratamiento con productos de inmunoglobulina, incluido PANZYGA. Los factores de riesgo incluyen: edad avanzada, inmovilización prolongada, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovasculares. Se puede producir trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos. Considere la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad, incluidos aquellos con crioglobulinas, quilomicronemia en ayunas/triacilglicéridos (triglicéridos) marcadamente altos o gammapatías monoclonales. Para pacientes en riesgo de episodios trombóticos, administre PANZYGA a la dosis y velocidad de infusión mínimas posibles. Asegure la adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración del medicamento. Monitoree los signos y síntomas de trombosis y evalúe la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad. [3-5] (*Vea el RECUADRO DE ADVERTENCIA, POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN [2], INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE [17]*)

5.5 Síndrome de meningitis aséptica

Se puede producir el síndrome de meningitis aséptica (SMA) con el tratamiento con PANZYGA. La interrupción del tratamiento ha provocado la remisión del SMA en varios días sin secuelas. El síndrome normalmente comienza a las pocas horas hasta dos días después de la infusión con PANZYGA. Se caracteriza por síntomas y signos incluyendo dolor de cabeza intenso, rigidez de la nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos oculares dolorosos, náuseas y vómitos. Estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) revelan frecuentemente pleocitosis hasta varios miles de células por milímetro cúbico, predominantemente de las series granulocíticas y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl, pero resultados de cultivo negativos. Realice un examen neurológico exhaustivo en pacientes que muestran dichos síntomas y signos, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis. Es posible que los pacientes con antecedentes de migraña sean más susceptibles. [6] El SMA se puede producir con más frecuencia después de dosis altas (≥ 2 g/kg) y/o la infusión rápida de IGIV.

5.6 Hemólisis

Es posible que PANZYGA contenga anticuerpos contra el grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e induzcan el recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, provocando un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa (DAT) (prueba de Coombs) y hemólisis. Se han notificado casos de anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV debido al mayor secuestro de glóbulos rojos y hemólisis aguda, lo cual es coherente con la hemólisis intravascular. Se han presentado casos de insuficiencia/disfunción renal relacionada con la hemólisis o coagulación intravascular diseminada después de la infusión de IGIV.

Los siguientes factores de riesgo se pueden asociar con el desarrollo de hemólisis después de la administración de IGIV: dosis altas (p. ej., 2 g/kg o más), administradas en una sola vez o divididas en varios días y grupo sanguíneo distinto del 0.[7] Se ha formulado la hipótesis de que otros factores individuales de los pacientes, tal como un estado inflamatorio subyacente (reflejado, por ejemplo, por niveles elevados de proteína C reactiva o una velocidad de sedimentación eritrocitaria alta), aumentan el riesgo de hemólisis después de la administración de IGIV [8], pero su función es incierta. Se han informado casos de hemólisis después de la administración de IGIV para varias indicaciones, incluida la TPI.

Monitoree estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de hemólisis, especialmente a pacientes con los factores de riesgo arriba indicados. Considere las pruebas de laboratorio apropiadas en pacientes de más alto riesgo, incluida la medición de los niveles de hemoglobina o del hematocrito antes de la infusión y aproximadamente en las 36 a 96 horas después de la infusión. Si se han observado signos y síntomas clínicos de hemólisis o una caída importante de los niveles de hemoglobina o del hematocrito, realice pruebas de laboratorio confirmatorias, incluida la prueba de antiglobulina directa. Si está indicada la transfusión en pacientes que desarrollan hemólisis con anemia con compromiso clínico después de recibir IGIV, realice las pruebas cruzadas adecuadas para evitar exacerbar la hemólisis en curso.

5.7 Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)

Se puede producir edema pulmonar no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)] en pacientes que recibieron IGIV.[9] La LPART se caracteriza por dificultad respiratoria grave, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Los signos y síntomas normalmente aparecen en 1 a 6 horas después de la transfusión. Los pacientes con LPART se pueden tratar con oxigenoterapia con un apoyo ventilatorio adecuado.

Monitoree a los pacientes para detectar reacciones adversas pulmonares. Si se tiene sospecha de una LPART, realice las pruebas apropiadas para la presencia de anticuerpos anti-HLA y anticuerpos anti-neutrófilos tanto en el producto como en el suero del paciente.

5.8 Hipertensión

Se pueden observar aumentos de la presión arterial sistólica hasta 180 mm Hg o más y/o de la presión arterial diastólica hasta más de 12 mm Hg (urgencia hipertensiva) durante y/o poco después de la infusión de IGIV. Dichos aumentos se informan más a menudo entre pacientes con antecedentes de hipertensión. Revise a los pacientes para ver si tienen antecedentes de hipertensión y el uso actual de medicamentos antihipertensivos. Monitoree la presión arterial antes, durante y después de la infusión de PANZYGA.

5.9 Sobrecarga de volumen

Considere cuidadosamente los riesgos y beneficios relativos antes de recetar la dosis alta (para la TPI crónica) en pacientes con mayor riesgo de hipervolemia.

5.10 Transmisión de agentes infecciosos

Puesto que PANZYGA se ha elaborado a partir de sangre humana, puede tener el riesgo de transmitir agentes infecciosos (p. ej., virus y, teóricamente la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido mediante el examen selectivo de los donantes de plasma e incluyendo pasos de eliminación/inactivación de virus en el proceso de fabricación de PANZYGA. Informe a Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 todas las infecciones que un médico u otro proveedor de atención médica considere que existe la posibilidad de que hayan sido transmitidos por este producto. Analice los riesgos y beneficios de PANZYGA con el paciente antes de recetar o administrar este producto.

5.11 Pruebas de laboratorio de control

- Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede arrojar resultados positivos en las pruebas serológicas, con la posibilidad de confundir la interpretación.
- La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios (p. ej., A, B y D) puede causar una prueba de antiglobulina directa o indirecta (Coombs) positiva. Evalúe clínicamente a los pacientes con disfunción renal, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, septicemia, paraproteinemia o a aquellos que reciben agentes nefróticos y monitoree, según corresponda (nitrógeno ureico en sangre; creatinina sérica, volumen de orina) durante el tratamiento con PANZYGA.
- Considere la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad, incluidos aquellos con policitemia, crioglobulinas, quilomicronemia en ayunas/triglicéridos marcadamente altos o gammapatías monoclonales.

- Considere medir el nivel de hemoglobina o el hematocrito al inicio y aproximadamente de 36 a 96 horas después de la infusión en pacientes con riesgo más alto de hemólisis. Si hay signos y/o síntomas de hemólisis después de una infusión de PANZYGA, realice las pruebas de laboratorio apropiadas para confirmar.
- Si se tiene sospecha de una LPRT, realice las pruebas apropiadas para la presencia de anticuerpos anti-neutrófilos tanto en el producto como en el suero del paciente.

6 REACCIONES ADVERSAS

IP: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en un porcentaje superior al 5% de los participantes en los ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, dolor abdominal, fiebre, náuseas y cansancio.

TPI crónica en adultos: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en un porcentaje superior al 5% de los participantes en los ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, mareo y anemia.

PDIC en adultos: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en un porcentaje superior al 5% de los participantes en los ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, fiebre, dermatitis y aumento de la presión arterial.

La reacción adversa más grave observada con el tratamiento de PANZYGA durante los ensayos clínicos fue meningitis aséptica en un participante.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un producto no se pueden comparar directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otro producto y es posible que no reflejen los porcentajes observados en la práctica clínica.

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

En un estudio multicéntrico, de un solo grupo, abierto, prospectivo realizado en 51 niños y adultos con IP, los participantes recibieron PANZYGA a una dosis entre 200 a 800 mg/kg de peso corporal cada 3 o 4 semanas. Los sujetos participaron en el estudio durante una media de 360 días. Las infusiones se iniciaron a una velocidad de 1 mg/kg/minuto durante los primeros 30 minutos y, si se toleraba, se podía avanzar hasta la velocidad máxima tolerada no superior a 8 mg/kg/minuto. La edad media de los participantes fue de 26.8 años (intervalo: de 2 a 65 años).

A este estudio le siguió un estudio de extensión que evaluó la seguridad de PANZYGA administrada a velocidades de infusión más altas en 21 participantes que habían completado satisfactoriamente el primer estudio. Diecinueve de los 21 pacientes inscritos recibieron PANZYGA a la máxima velocidad de infusión permitida de 14 mg/kg/minuto. En el estudio de extensión, se informaron eventos adversos relacionados con el medicamento en 4 de 21 participantes (19%). Las reacciones adversas que ocurrieron en más del 5% de los participantes fueron: náuseas (9.5%) y dolor de cabeza (9.5%).

En el estudio sobre la IP, se informaron eventos adversos relacionados con la infusión (durante o en las 72 horas posteriores al final de la infusión) en 16 pacientes (76%) inscritos en el programa de tratamiento de 3 semanas y en 22 pacientes (73%) en el programa de tratamiento de 4 semanas. En general, 38 infusiones (5%) presentaron al menos un evento adverso que se consideró relacionado con el medicamento del estudio: 5 infusiones (3%) en niños, 4 infusiones en adolescentes (2%) y 29 infusiones (8%) en adultos. Las reacciones adversas relacionadas con la infusión (posibles o probables) relacionadas con el medicamento del estudio se asociaron con 35 infusiones (5%) (en general). El dolor de cabeza relacionado con el medicamento del estudio se observó en 21 infusiones (3%).

Tabla 1: Reacciones adversas* que ocurren en más del 5% de los participantes con IP

Reacción adversa	No. de participantes con reacción adversa (porcentaje de participantes)
Dolor de cabeza	11 (22%)
Dolor abdominal (en la parte superior)	7 (14%)
Fiebre	7 (14%)
Náusea	5 (10%)
Sinusitis	4 (8%)
Fatiga	3 (6%)
Bronquitis	3 (6%)

* Cualquier evento adverso relacionado con el medicamento del estudio y con la infusión.

Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TPI) en adultos

En un estudio multicéntrico, de un solo grupo, abierto, prospectivo, 40 participantes adultos con TPI crónica recibieron PANZYGA a una dosis de 2 g/kg, administrados diariamente como infusiones intravenosas de 1 g/kg durante dos días consecutivos. Tres de los 40 participantes no recibieron una segunda infusión de PANZYGA debido a reacciones a la infusión, incluidos escalofríos, dolor de cabeza, fiebre y náuseas. Todos los participantes, excepto 1, recibieron al menos 1 infusión con la velocidad más alta de 8 mg/kg/minuto. No se permitió premedicación para aliviar las posibles reacciones adversas en el estudio.

Se produjeron 67 eventos adversos durante el tratamiento (EADT) informados en 24 (60%) de los participantes que estuvieron relacionados con la administración de PANZYGA. 55 de estos eventos adversos (82%) fueron eventos adversos infusionales que se produjeron en las 72 horas siguientes del inicio de la infusión. Siete de estos eventos adversos en 2 participantes fueron graves. Estos incluyeron: dolor de cabeza, náuseas, vómitos y escalofríos.

Cuando se analizaron por infusión, se informaron eventos adversos relacionados con la infusión en 33 de las 77 infusiones (43%).

Tabla 2: Reacciones adversas* que ocurren en más del 5% de los participantes con TPI crónica en adultos

Reacción adversa	No. de participantes con reacción adversa (porcentaje de participantes)
Dolor de cabeza	20 (50%)
Fiebre	9 (23%)
Náuseas	7 (18%)
Vómito	4 (10%)
Mareo	4 (10%)
Anemia	4(10%)

* Cualquier evento adverso relacionado con el medicamento del estudio y con la infusión.

Uno de 40 participantes con TPI tratados con PANZYGA desarrolló meningitis aséptica el segundo día de la infusión. Este participante recibió tratamiento con antibióticos y tratamiento de apoyo con su posterior recuperación.

Se realizó la prueba de Coombs directa al inicio en 39 de los 40 participantes que recibieron tratamiento con PANZYGA. 10 de 39 (26%) de los participantes desarrollaron posteriormente una prueba de Coombs positiva. No se realizó el análisis en un participante al inicio pero obtuvo resultados positivos en las 3 visitas posteriores. Cuatro de estos participantes (10%) desarrollaron anemia hemolítica después de recibir PANZYGA. Estos se resolvieron espontáneamente sin ninguna intervención.

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en adultos

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo se inscribieron 142 participantes con PDIC entre 18 y 83 años de edad y se aleatorizaron en una proporción 1:2:1 para recibir una primera dosis de carga de 2 g/kg y luego 0.5 g/kg, 1.0 g/kg o 2.0 g/kg de PANZYGA para 7 infusiones de mantenimiento a intervalos de 3 semanas durante la fase de evaluación de la dosis de 24 semanas (las dosis medias administradas, incluidas las dosis de carga y de rescate, fueron: 0.91, 1.24 y 1.97 g/kg para los grupos de 0.5, 1 and 2g/kg, respectivamente).

Los 142 participantes de este estudio recibieron al menos 1 dosis de PANZYGA. La mediana de la velocidad de infusión máxima fue de 0.12 ml/kg/min durante todo el estudio en todos los grupos de dosis. Setenta y tres de los 142 participantes presentaron un total de 209 reacciones adversas (RA). La Tabla 3 resume las RA más frecuentes que se produjeron en más del 5% de los participantes. En general, la incidencia de RA fue similar entre grupos de dosis. La única RA donde fue evidente una dosis-efecto fue el dolor de cabeza, con una incidencia de 2.9% en el grupo que recibió 0.5 g/kg, 14.5% en el grupo que recibió 1.0 g/kg y 23.7% en el grupo que recibió 2.0 g/kg. Solo se permitió la premedicación por EA en participantes que presentaron eventos adversos durante 2 infusiones consecutivas. Durante el estudio 11 participantes (7.75%) recibieron premedicación.

Tabla 3: Reacciones adversas* que ocurren en más del 5% de los participantes adultos con PDIC

Reacción adversa	No. de participantes con reacción adversa (porcentaje de participantes)
Dolor de cabeza	21 (14.8%)
Fiebre	20 (14.1%)
Dermatitis	14 (9.9%)
Aumento de la presión arterial	11 (7.7%)

* Cualquier evento adverso relacionado con el medicamento del estudio y con la infusión.

Se notificaron dos reacciones adversas graves (dolor de cabeza y vómitos) en un participante pero no condujeron a la interrupción de PANZYGA.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de PANZYGA posterior a su aprobación. Puesto que estas reacciones adversas fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático Leucopenia, hemólisis, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario Hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia), choque anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, reacción alérgica, angioedema, edema facial
Trastornos metabólicos y nutricionales Hipervolemia, (seudo)hiponatremia
Trastornos psiquiátricos Agitación, estado confusional, ansiedad, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso Coma, pérdida del conocimiento, convulsiones, encefalopatía (aguda), accidente cerebrovascular, ictus, meningitis aséptica, migraña, trastorno del habla, parestesia, hipoestesia, fobia, temblores
Trastornos cardíacos Infarto de miocardio, paro cardíaco, angina de pecho, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, cianosis
Trastornos vasculares Hipotensión, trombosis (venosa profunda), colapso/insuficiencia circulatoria periférica, hipertensión, flebitis, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Apnea, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), LPART, insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, hipoxia, sibilancias, tos
Trastornos gastrointestinales Diarrea, disfunción hepática, malestar abdominal
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo Eccema, urticaria, erupción cutánea (eritematosa), prurito, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, epidermolisis, exfoliación cutánea, eritema (multiforme), dermatitis (p. ej., dermatitis vesicular)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor de espalda, artralgia, mialgias, dolor musculoesquelético, rigidez muscular, dolor en extremidades, dolor de cuello, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal aguda, nefropatía osmótica, dolor renal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración Reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, malestar o dolor torácico, sofocos, enrojecimiento, enfermedad seudogripal, sensación de frío o calor, edema, hiperhidrosis, malestar general, astenia, letargia, sensación de ardor
Investigaciones Aumento de las enzimas hepáticas, disminución de la saturación de oxígeno, velocidad de sedimentación eritrocitaria falsamente elevada, prueba positiva de antiglobulina directa (Coombs)

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios clínicos no han evaluado las mezclas de PANZYGA con otros medicamentos y soluciones intravenosas. Se recomienda la administración de PANZYGA separadamente de otros medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. No mezcle el producto.

No mezcle PANZYGA con IGIV de otros fabricantes.

Los anticuerpos transferidos pasivamente en preparaciones de inmunoglobulina pueden inducir a error en los resultados de las pruebas serológicas (p. ej., se pueden producir resultados falsos positivos en la prueba de *Treponema pallidum*).

Los anticuerpos de PANZYGA pueden interferir con la respuesta a vacunas con virus vivos, tal como el sarampión, las paperas y la rubéola. Informe a los médicos del tratamiento reciente con PANZYGA, de forma que la administración de vacunas con virus vivos, si está indicada, se pueda demorar adecuadamente durante 3 o más meses desde el momento de administración de PANZYGA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No se dispone de datos en seres humanos que indiquen la presencia o ausencia de riesgos asociados con el medicamento. No se han realizado estudios de reproducción en animales con PANZYGA. Tampoco se conoce si PANZYGA puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad de reproducción. Las inmunoglobulinas atraviesan la placenta desde la circulación materna de manera creciente después de 30 semanas de gestación. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos en seres humanos que indiquen la presencia o ausencia de riesgos asociados con el medicamento. Se deberán considerar los beneficios de salud y desarrollo de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de PANZYGA por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso de PANZYGA o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

8.4 Uso pediátrico

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

Se evaluó PANZYGA en 25 participantes pediátricos (rango de edad: 2-15 años). El veinticinco por ciento de los participantes con IP expuestos a PANZYGA eran niños (entre 2 y 12 años de edad). La farmacocinética, la eficacia y la seguridad fueron similares a las de los adultos. No se necesitaron requisitos específicos de la dosis para lograr los niveles séricos de IgG deseados en los participantes pediátricos.

Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) en niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de PANZYGA en pacientes pediátricos con TPI.

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de PANZYGA en pacientes pediátricos con PDIC.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PANZYGA en la PDI y TPI no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 o más años de edad, como para determinar si respondían de forma diferente en comparación con pacientes más jóvenes.

En el estudio clínico la seguridad y eficacia de PANZYGA en participantes con PDIC mayores de 65 años fue similar a los de 65 años de edad y más jóvenes. En el ensayo clínico se incluyeron un total de 36 participantes mayores de 65 años.

Los pacientes mayores de 65 años de edad pueden tener un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas, tal como episodios tromboembólicos e insuficiencia renal aguda (*vea los recuadros de advertencia y Episodios trombóticos (5.4) e Insuficiencia renal (5.2)*). No exceda las dosis recomendadas en esta población y aplique la velocidad de infusión mínima posible.

10 SOBREDOSIS

Con la administración intravenosa, la sobredosis puede provocar hipervolemia e hiperviscosidad. Los pacientes con riesgo de complicaciones de hipervolemia e hiperviscosidad incluyen pacientes de edad avanzada y aquellos con insuficiencia cardíaca o renal.

11 DESCRIPCIÓN

La inmunoglobulina intravenosa (humana), PANZYGA, es una preparación estéril, tratada con detergente (S/D)/solvente de inmunoglobulina G (IgG) altamente purificada derivada de grandes reservas de plasma humano. PANZYGA es una solución para infusión intravenosa.

Esta preparación contiene aproximadamente 100 mg de proteína por ml (10%), de los cuales no menos del 96% es inmunoglobulina G humana normal. PANZYGA no contiene más de 3% de agregados, no menos de 90% de monómeros y dímeros y no más de 3% de fragmentos. Como promedio, el producto contiene 100 µg/ml de IgA y cantidades más bajas de IgM.

PANZYGA contiene solo cantidades traza de sodio y el pH es entre 4.5 y 5.0. La osmolalidad está en el rango de 240-310 mosmol/kg.

El proceso de fabricación de PANZYGA aísla IgG sin modificación enzimática o química adicional, y la porción Fc se mantiene intacta. PANZYGA contiene las actividades de los anticuerpos IgG presentes en la población donante. Las subclases de IgG están totalmente representadas con los siguientes porcentajes aproximados de IgG total: IgG1 es 65%, IgG2 es 28%, IgG3 es 3% e IgG4 es 4%.

PANZYGA contiene un amplio espectro de anticuerpos IgG contra bacterias y virus que son capaces de opsonizar y neutralizar microbios y toxinas. PANZYGA contiene glicina (15.0-19.5 mg/ml), pero no contiene conservantes ni sacarosa.

Todas las unidades de plasma humano utilizadas en la producción de PANZYGA son suministradas por centros de plasma y sangre aprobados por la FDA y se han analizado con pruebas serológicas aprobadas por la FDA para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos contra el VHC y el VIH y la prueba de ácidos nucleicos (NAT) para el VHC y el VIH-1 y se determinó que no eran reactivas (negativas).

El producto se fabrica mediante el proceso de fraccionamiento con etanol frío seguido por metodologías de purificación, así como tratamiento con S/D y nanofiltración (20 nm). La mezcla S/D utilizada se compone de tri-n-butyl fosfato (TNBP, disolvente) y Triton X-100 (Octoxynol, detergente). El proceso de fabricación de PANZYGA muestra inactivación y reducción importante de los virus, lo que se demuestra mediante estudios de infectividad *in vitro* (Tabla 4). La seguridad vírica de PANZYGA se consigue mediante una combinación de varios pasos del proceso, incluido tratamiento con S/D, cromatografía de intercambio iónico y nanofiltración (20 nm).

La Tabla 4 muestra la eliminación del virus durante el proceso de fabricación de PANZYGA, expresado como el factor de reducción log₁₀ medio (FRL).

Tabla 4: Reducción vírica mediante el proceso de fabricación de PANZYGA

Paso de producción	Factor de reducción vírica [log ₁₀]				
	Virus con envoltura			Virus sin envoltura	
	VIH-1	PRV	VDVB	VEM	PVP
Tratamiento S/D	≥4.67	≥6.59	≥4.47	n.a.	n.a.
Cromatografía de intercambio iónico	n.r.	n.r.	n.r.	5.88	5.83
Nanofiltración (20 nm)	≥4.70	≥6.57	≥3.69	≥5.78	5.78
Factor de reducción global	≥9.37	≥13.16	≥8.16	≥11.66	11.61

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana-1, un modelo del VIH-1 y VIH-2;

PRV: virus de seudorabia, un modelo de los grandes virus de ADN con envoltura (p. ej., virus del herpes);

VDVB: virus de la diarrea vírica bovina, un modelo de p. ej., virus de la hepatitis C (VHC) y virus del Nilo Occidental (WNV);

VEM: virus de encefalomiелitis murina, un modelo del virus de la hepatitis A (VHA);

PPV: parvovirus porcino, un modelo del parvovirus humano B19;

n.a.: no aplica;

n.r.: no realizado.

Además, se investigó la capacidad del proceso de fabricación para disminuir la infectividad de un agente experimental de encefalopatía espongiforme transmisible (EET), que se considera un modelo para los agentes de la ECJv y ECJ. [10]

Varios de los pasos de producción individuales en el proceso de fabricación de PANZYGA mostraron disminuir la infectividad de EET de ese agente modelo experimental. Los pasos de reducción de EET incluyen cromatografía de intercambio iónico y nanofiltración, que conjuntamente arrojan una disminución de la infectividad de al menos 10.4 log₁₀. Estos estudios ofrecen la garantía razonable de que se eliminarían niveles bajos de infectividad del agente de ECJ/ECJv, si están presentes en el material inicial.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

PANZYGA suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG neutralizantes y opsónicos contra las bacterias y sus toxinas. El mecanismo de acción en la IP no se ha dilucidado completamente.

Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TPI) en adultos

No se ha dilucidado completamente el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la TPI crónica en adultos.

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en adultos

No se ha dilucidado completamente el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la PDIC en adultos.

12.2 Farmacodinamia

PANZYGA contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra diversos agentes infecciosos que reflejan la actividad de IgG que se encuentra en la población donante. PANZYGA que se prepara a partir de material agrupado de no menos de 1000 donantes tiene una distribución de subclase de IgG similar a la del plasma humano nativo. Dosis adecuadas de IGIV pueden restaurar niveles anormalmente bajos de IgG a la normalidad. No se realizaron estudios farmacodinámicos estándar.

12.3 Farmacocinética

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

En el estudio sobre la IP, 50 pacientes pediátricos y adultos se sometieron a evaluaciones farmacocinéticas. Los participantes recibieron infusiones de PANZYGA (de 200 a 800 mg/kg de peso corporal) cada 3 o 4 semanas durante 12 meses. Se obtuvieron muestras de sangre para estudio FC recogidas en la 7ª y 9ª infusión de PANZYGA, dependiendo del programa de tratamiento individual.

Las Tablas 5a y 5b resumen los parámetros farmacocinéticos de PANZYGA, según las concentraciones séricas de IgG total, en participantes que reciben infusiones cada 3 o 4 semanas, respectivamente.

Tabla 5: Estudio sobre la IP: parámetros farmacocinéticos de PANZYGA en los participantes

a) Parámetros FC: Grupo de IgG: 3 semanas

Parámetro		Valor inicial sin corregir				Valor inicial corregido			
		0-<6 años	6-<12 años	12-<16 años	16-75 años	0-<6 años	6-<12 años	12-<16 años	16-75 años
N		1	4	8	8	1	4	8	8
Cmáx (mg/ml)	Media DE	18.5	20.0 (3.6)	21.2 (7.0)	23.7 (5.9)	8.8	9.2 (1.1)	9.0 (4.1)	10.9 (3.9)
ABC (0-tau) (mg*hr/ml)	Media DE	6027	7278 (1808)	7331 (2168)	8176 (1831)	1138	1797 (602)	1177 (515)	1718 (622)
CL (ml/hr por kg)	Media DE	0.1	0.08 (0.02)	0.06 (0.01)	0.06 (0.01)	0.4	0.32 (0.11)	0.42 (0.08)	0.30 (0.07)
Vss (ml/kg)	Media DE	101	99 (5)	85 (14)	66 (20)	67	78 (25)	59 (25)	54 (21)
Semivida (días)	Media DE	36.1	32.1 (3.4)	42.6 (15.9)	32.4 (12.4)	4.8	5.9 (1.1)	4.3 (1.7)	5.1 (2.2)

b) Parámetros FC: Grupo de IgG: 4 semanas

Parámetro		Valor inicial sin corregir				Valor inicial corregido			
		0-<6 años	6-<12 años	12-<16 años	16-75 años	0-<6 años	6-<12 años	12-<16 años	16-75 años
N		2	5	4	18	2	5	4	18
Cmáx (mg/ml)	Media DE	15.0	18.7 (2.0)	17.8 (3.8)	17.3 (3.7)	7.3	9.2 (2.4)	9.6 (3.8)	8.1 (2.1)
ABC (0-tau) (mg*hr/ml)	Media DE	6585	8088 (1385)	7067 (1505)	7660 (2013)	1377	1672 (1135)	1645 (1058)	1539 (648)
CL (ml/hr por kg)	Media DE	0.08	0.06 (0.01)	0.07 (0.02)	0.06 (0.02)	0.37	0.36 (0.19)	0.96 (1.49)	0.31 (0.13)
Vss (ml/kg)	Media DE	94	131 (71)	61 (23)	79 (24)	73	111 (85)	584 (1056)	82 (47)
Semivida (días)	Media DE	36.1	71.8 (41.7)	27.5 (6.6)	45.1 (20.8)	6.2	8.7 (7.2)	7.3 (2.1)	7.7 (4.5)

Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TPI) en adultos

No se han realizado estudios farmacocinéticos con PANZYGA en adultos con TPI crónica.

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en adultos

No se han realizado estudios farmacocinéticos con PANZYGA en pacientes adultos con PDIC.

Se evaluaron los niveles mínimos de IgG en cada visita (Tabla 6) antes de la infusión de PANZYGA. Había la opción de un tratamiento de rescate con dos infusiones consecutivas de 2.0 g/kg de PANZYGA a intervalos de 3 semanas (± 4 días) para todos los participantes de los grupos de 0.5 y 1.0 g/kg de PANZYGA que se encontraban estables en la semana 6 y se deterioraron después de la semana 3 y antes de la semana 18. La dosis real administrada en los tres grupos de dosis fue: 0.91 ± 0.4 (n=35), 1.24 ± 0.2 (n=69) y 1.97 ± 0.2 (n=38) g/kg para 0.5, 1 y 2 g/kg, respectivamente. No hubo diferencias importantes entre los tres grupos de dosis en las características demográficas y los niveles iniciales de IgG. El porcentaje de aumento en el nivel medio de IgG desde el inicio hasta el final de la evaluación del estudio fue del 46% en el grupo de 0.5 g/kg, 57% en el grupo de 1.0 g/kg y 91% en el grupo de 2.0 g/kg (Tabla 6).

Tabla 6: Concentraciones mínimas medias de IgG en participantes con PDIC

Concentraciones mínimas de IgG (g/l) Visita/punto temporal		PANZYGA 0.5 g/kg (N=35)	PANZYGA 1.0 g/kg (N=69)	PANZYGA 2.0 g/kg (N=38)
Visita 2 - Semana 0	Media (DE)	10.6 (3.1)	10.5 (2.5)	10.2 (3.0)
Visita 3 - Semana 3	Media (DE)	17.9 (3.5)	17.1 (3.1)	16.5 (3.3)
Visita 4 - Semana 6	Media (DE)	15.5 (3.0)	16.5 (3.3)	18.5 (4.0)
Visita 5 - Semana 9	Media (DE)	15.6 (3.3)	16.5 (3.0)	19.2 (4.4)
Visita 6 - Semana 12	Media (DE)	14.2 (2.6)	16.8 (3.8)	19.6 (4.3)
Visita 7 - Semana 15	Media (DE)	14.1 (2.7)	16.2 (3.4)	19.7 (4.4)
Visita 8 - Semana 18	Media (DE)	14.1 (2.3)	15.9 (3.1)	19.6 (5.2)
Visita 9 - Semana 21	Media (DE)	14.3 (2.3)	16.0 (3.0)	18.9 (3.5)
Fin del estudio - Semana 24	Media (DE)	15.5 (3.6)	16.5 (3.3)	19.5 (4.6)

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénia, mutagénea, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénia, mutagénea o alteración de la fertilidad con PANZYGA en modelos animales.

13.2 Farmacología y/o toxicología animal

Se realizaron varios estudios de seguridad y prueba de concepto preclínicos estándar con PANZYGA en animales. Estos incluyeron estudios de toxicidad aguda, farmacocinética, tolerancia local y farmacología de la seguridad de PANZYGA. En los estudios realizados en animales no hubo efectos adversos atribuidos a PANZYGA.

Se pueden encontrar cantidades traza de TNBP y Octoxinol-9 en PANZYGA. En estudios de toxicidad de dosis repetidas y una sola dosis realizados en animales, estas impurezas no provocaron efectos adversos cuando se administraron (solo o en combinación) dosis varias veces más altas que la dosis equivalente en seres humanos. Una mezcla de estos componentes no mostró efectos teratogénicos cuando se administró a conejas y ratas preñadas durante la organogénia.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

Estudio 1: En un estudio multicéntrico, de un solo grupo, abierto, prospectivo realizado en 51 niños y adultos con IP, los participantes recibieron PANZYGA a una dosis entre 200 a 800 mg/kg de peso corporal cada 3 o 4 semanas. Los sujetos participaron en el estudio durante una media de 360 días. Las infusiones se iniciaron a una velocidad de 1 mg/kg/minuto durante los primeros 30 minutos y, si se toleraba, se podía avanzar hasta la velocidad máxima tolerada no superior a 8 mg/kg/minuto. La edad media de los participantes fue de 26.8 años (intervalo: de 2 a 65 años).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de episodios de infecciones bacterianas graves por paciente y año. Las infecciones graves incluyeron: neumonía, bacteremia o septicemia, osteomielitis/artritis séptica, abscesos viscerales o meningitis bacteriana. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron: incidencia de cualquier infección de cualquier tipo o gravedad; tiempo hasta la resolución de las infecciones; uso de antibióticos; la cantidad de días de trabajo/escuela perdidos; la cantidad y días de hospitalización; y la cantidad de episodios de fiebre.

Para el criterio de valoración principal, la tasa observada fue de 0.08 infecciones bacterianas graves por paciente y año (4 infecciones en 50.2 años-paciente).

Solo 1 paciente adulto fue hospitalizado durante 4 días por una infección (tasa general de días en un hospital por año-persona: 0.080). Se observaron episodios de fiebre en el 25% de todos los pacientes. El tiempo de resolución medio fue de 14 días para las infecciones bacterianas graves y de 18 días para otras infecciones. Aproximadamente el 50% de todos los pacientes perdió al menos 1 día de trabajo o escuela debido a infecciones, con una tasa anual de menos de 4 días/años-persona.

La Tabla 7 resume los resultados de la eficacia de todos los 51 participantes.

Tabla 7: Estudio 1: Resumen de los resultados de la eficacia en participantes con IP

<i>Categoría</i>	<i>Resultado</i>	<i>Unidad</i>
Número de participantes	51	Participantes
Cantidad total de días-participante	18,349	Días
Porcentaje anual de infecciones bacterianas graves confirmadas (IBG)*	0.080	IBG/años-persona**
Tasa anual de otras infecciones	3.682	Inf./años-persona
Número de participantes (%) que usan antibióticos	42 (82.4%)	Participantes (%)
Porcentaje anual de antibióticos	87	Días/años-persona
Las ausencias del trabajo o la escuela por infección, cantidad de días (%)	183 (1.0%)	Días (%)
Tasa anual de ausencias al trabajo o la escuela debido a una infección	3.6	Días/años-persona
Hospitalización por infección, cantidad de días	4	Días
Porcentaje anual de hospitalizaciones debido a una infección	0.1	Días/años-persona

* Definido como bacteremia/septicemia, meningitis bacteriana, osteomielitis/artritis séptica, neumonía bacteriana y absceso visceral

** Intervalo de confianza del 99% unilateral superior: 0.503

Durante todo el estudio, las concentraciones séricas mínimas de IgG fueron prácticamente constantes para ambos programas de tratamiento y por encima de la concentración mínima requerida de aproximadamente 5-6 g/l. Los parámetros farmacocinéticos calculados mostraron que la concentración mínima de IgG fue al menos de 6.8 g/l para ambos intervalos de tratamiento.

14.2 Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TPI) en adultos

Un estudio multicéntrico, de un solo grupo, abierto, prospectivo que evaluó la eficacia, la seguridad y tolerabilidad de PANZYGA en 40 participantes con TPI crónica y un recuento plaquetario de $20 \times 10^9/l$ o menos. La edad de los participantes varió de 18 a 72 años de edad (mediana: 32 años); el 43% eran mujeres y el 57% eran hombres. El noventa por ciento de los participantes eran caucásicos y el 10% eran asiáticos.

Los participantes recibieron una dosis de 2 g/kg de PANZYGA administrados como dos dosis intravenosas diarias de 1 g/kg, en 2 días consecutivos. Todos, excepto un paciente, recibieron la velocidad de infusión máxima de 8 mg/kg/minuto, empezando a 1 mg/kg/minuto. Los recuentos plaquetarios se midieron los días 1 a 8, 15 y 22.

El estudio se diseñó para determinar la tasa de respuesta, definida como el porcentaje de participantes con un aumento del recuento plaquetario hasta al menos $50 \times 10^9/l$ en los 7 días posteriores a la primera infusión (respondedores). Además, se observaron el recuento plaquetario máximo, el período de tiempo hasta alcanzar un recuento plaquetario de al menos $50 \times 10^9/l$ en los primeros 7 días, la duración de la respuesta (es decir, a cantidad de días que el recuento plaquetario se mantuvo por encima de $50 \times 10^9/l$ y la regresión de hemorragias en participantes que presentaban sangrado al inicio.

De los 36 participantes en el conjunto de análisis completo, 29 (81%; IC del 95%; 64%- 92%) respondieron a PANZYGA con un aumento en el recuento plaquetario hasta al menos $50 \times 10^9/l$ en los 7 días posteriores a la primera infusión. El límite inferior del intervalo de confianza general del 95% para la tasa de respuesta en los 36 participantes (64%) está por encima de la tasa de respuesta predefinida de 60%.

La Tabla 8 muestra la mediana y la media del recuento plaquetario máximo.

Tabla 8: Recuento máximo de plaquetas ($\times 10^9/l$)

	Participantes con TPI (n=36)
Mediana y rango	196 (de 8 a 1067)
Media \pm desviación estándar	237 \pm 205

La Tabla 9 muestra la mediana y la media del tiempo hasta la respuesta plaquetaria y la duración de la respuesta plaquetaria.

Tabla 9: Tiempo hasta la respuesta plaquetaria y la duración de la respuesta plaquetaria (respondedores solamente).

	Tiempo hasta respuesta plaquetaria (al menos $50 \times 10^9/l$) (días)	Duración de la respuesta plaquetaria (días)
	Respondedores entre participantes con TPI (n=29)	Respondedores entre participantes con TPI (n=29)
Mediana y rango	2 (de 1 a 4)	14 (de 1 a 20)
Media \pm desviación estándar	1.8 \pm 0.8	12.4 \pm 5.8

De los 36 participantes, 23 (64%) participantes presentaron hemorragia al inicio. La hemorragia fue pequeña en 14 participantes (39%), leve en 2 participantes (6%) y moderada en 7 participantes (19%). El séptimo día, solo el 14% de los participantes presentaba sangrado (5 de 36). El sangrado persistente fue leve en 1 participante y pequeño en 2 participantes. Faltó la información sobre la resolución del sangrado en 2 participantes con sangrado moderado.

14.3 Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) en adultos

Se evaluó la eficacia de PANZYGA en adultos con PDIC en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo en el que se inscribieron 142 participantes adultos (de 18 a 83 años de edad) con PDIC que se deterioraron en la fase de reposo farmacológico, durante la cual se redujo gradualmente la medicación actual (inmunoglobulinas o corticoesteroides). Los participantes se aleatorizaron en una proporción 1:2:1 para recibir primero una dosis de carga de 2 g/kg y luego 0.5 g/kg, 1.0 g/kg o 2.0 g/kg de PANZYGA conforme a sus respectivos grupos de dosis durante 7 infusiones de mantenimiento a intervalos de 3 semanas durante la fase de evaluación de la dosis de 24 semanas. Los participantes de los grupos de 0.5 g/kg y 1.0 g/kg tenían la opción de tratamiento de rescate con dos infusiones consecutivas de 2.0 g/kg de PANZYGA a intervalos de 3 semanas si se cumplían los criterios [FARMACOLOGÍA CLÍNICA (12.3)].

La eficacia se basó en la proporción de respondedores en el grupo de 1.0 g/kg de PANZYGA en la semana 24 respecto al inicio (semana 0). Un respondedor se definió como un participante que presenta una disminución de al menos 1 punto en la puntuación de discapacidad del Tratamiento y Causa de la Neuropatía Inflamatoria (INCAT) ajustada de 10 puntos en la semana 24 respecto al inicio. La proporción de respondedores en el grupo que recibió 1.0 g/kg fue del 79.71% (IC del 95%: 68.8, 87.5). 55 de los 69 participantes se clasificaron como respondedores. La eficacia estaba respaldada por la proporción de respondedores en el grupo de dosis de 2.0 g/kg en la puntuación de discapacidad INCAT ajustada y la proporción de respondedores en los grupos de dosis de 1.0 g/kg y 2.0 g/kg en la fuerza de agarre, escala general de discapacidad inflamatoria de Rasch (I-RODS) y las puntuaciones suma del Comité de Investigación Médica (Medical Research Council, MRC) (Tabla 10).

Tabla 10: Porcentajes de respondedores para diferentes puntuaciones de eficacia y grupos de dosis

	1.0 g/kg N=69	2.0 g/kg N=36
Puntuación de discapacidad INCAT ajustada		
Número (%) de respondedores	55 (79.7%)	33 (91.7%)
IC del 95%	68.8; 87.5	78.2; 97.1
I-RODS		
Número (%) de respondedores	38 (55.1%)	26 (72.2%)
IC del 95%	43.4; 66.2	56; 84.2
Fuerza de agarre		
Número (%) de respondedores	45 (65.2%)	30 (83.3%)
IC del 95%	53.4; 75.4	68.1; 92.1
Puntuación suma MRC		
Número (%) de respondedores	50 (72.5%)	31 (86.1%)
IC del 95%	61; 81.6	71.3; 93.9

15 REFERENCIAS

- Duhem Duhem C, Dicato MA, Ries F: Side-effects of intravenous immune globulins. Clin.Exp.Immunol. 1994;97 Suppl 1:79-83.
- Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA: Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. Am.J Hematol. 2003;73:97-100.
- Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994;44:223-226.
- Go RS, Call TG: Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. Mayo Clin Proc 2000;75:83-85.
- Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al: Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am.J.Hematol. 2000;65:30-34.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern.Med 1994;121:259-262.
- Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al: Acute Hemolysis After High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1993-1997.
- Daw Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al: Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. Transfusion 2008;48:1598-1601.
- Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al: Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-268.
- Radomski KU, Lattner G, Schmidt T, Römisch J: Pathogen Safety of a New Intravenous Immune Globulin 10% Liquid. BioDrugs 2017(2): 125-134

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

PANZYGA se suministra en frascos de un solo uso de 1 g, 2.5 g, 5 g, 10 g, 20 g y 30 g.

La siguiente tabla muestra los detalles de las presentaciones disponibles de PANZYGA.

Número NDC del cartón	Número NDC del frasco	Tamaño	Gramos de proteína
0069-1011-02	0069-1011-01	10 ml	1
0069-1109-02	0069-1109-01	25 ml	2.5
0069-1224-02	0069-1224-01	50 ml	5
0069-1312-02	0069-1312-01	100 ml	10
0069-1415-02	0069-1415-01	200 ml	20
0069-1558-02	0069-1558-01	300 ml	30

PANZYGA no se suministra con un equipo de infusión. Si no se utiliza un equipo de infusión filtrado (no obligatorio), escoja un tamaño de filtro de 0.2-200 micras.

Los componentes utilizados en el empaque de PANZYGA no están fabricados con látex de caucho natural.

Conserve PANZYGA durante 36 meses a una temperatura de +2 °C a +8 °C (de 36 °F a 46 °F) a partir de la fecha de fabricación.

Dentro de su vida útil, el producto se puede conservar a $\leq +25$ °C (77 °F) durante un período máximo de 12 meses. Después de conservar a $\leq +25$ °C (77 °F), use de inmediato o deseche el producto.

No use después de la fecha de caducidad.

No congele. No use el producto congelado.

PANZYGA no contiene conservantes. El frasco de PANZYGA es para un solo uso. Use de inmediato cualquier frasco que se haya perforado o abierto y deseche los frascos parcialmente utilizados.

Deseche el producto sin usar o el material de desecho conforme a los requisitos locales.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia, y comuníquese de inmediato con sus médicos si ocurren síntomas alérgicos.

Informe a los pacientes que notifiquen de inmediato los signos y los síntomas de los siguientes problemas a su médico:

- Disminución de la micción, aumento repentino de peso, edema/retención de líquidos, y/o falta de aire, lo que puede sugerir problemas renales (*ver Insuficiencia renal (5.2)*).
- Síntomas de trombosis que pueden incluir: dolor y/o hinchazón de un brazo o pierna con calor en la zona afectada, decoloración de un brazo o pierna, falta de aire inexplicable, malestar o dolor torácico que empeora al respirar profundamente, pulso rápido sin explicación, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo (*ver Trombosis (5.4)*).
- Dolor de cabeza intenso, rigidez de cuello, somnolencia, fiebre, sensibilidad a la luz, movimientos oculares dolorosos, náuseas y vómitos (*ver Síndrome de meningitis aséptica (5.5)*).
- Aumento de la frecuencia cardíaca, cansancio, amarilleamiento de la piel o de los ojos y orina de color oscuro (*ver Hemólisis (5.6)*).
- Dificultad respiratoria, dolor en el tórax, extremidades o labios azules, fiebre (*ver LPART (5.7)*).

Informe a los pacientes que PANZYGA se fabrica a partir de plasma humano y puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (p. ej., virus y teóricamente, el agente de la ECJ) y que el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido mediante (a) el análisis selectivo de los donantes de plasma para la exposición previa a virus, (b) el análisis de infecciones víricas del plasma donado y (c) la inactivación y/o eliminación de virus durante la fabricación.

Informe a los pacientes que la administración de PANZYGA puede interferir con la respuesta a vacunas de virus vivos, tal como el sarampión, las paperas y la rubéola, y notifique al médico que le vacune acerca de su tratamiento con PANZYGA.

Fabricado por:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

1100 Vienna, Austria

Distribuido por:

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc

NY, NY 10017

CERTIFICATION FOR TRANSLATION

July 28, 2021

This is to certify that Tag: World Writers has performed a true translation of the materials described below:

Requesting Company:	Pfizer
Document title:	PANZYGA 391001334 DIGITAL
Pages Translated:	17
Product Name:	PANZYGA
Version Number and Date:	V1 2021
Tag Translation Job No.:	391001333
Source Language:	English
Target Language/Country:	Spanish/United States

The above document has been through all the agreed Quality Control steps and has been found to be accurately translated by the linguists.



Grant Benedek
Senior Project Manager – Life Sciences

