

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

Panzyga, 100 mg/mL de solución para perfusión

2 COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina Humana normal (IgIV)

Un mL contiene:

Inmunoglobulina Humana normal.....100 mg

(Pureza de al menos 95 % IgG)

Cada frasco ampolla de 10 mL contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco ampolla de 25 mL contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco ampolla de 50 mL contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco ampolla de 100 mL contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco ampolla de 200 mL contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco ampolla de 300 mL contiene: 30 g de inmunoglobulina humana normal.

Distribución de las subclases de IgG (valores aprox.):

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

El contenido máximo de IgA es 300 microgramos/mL

Producido de plasma de donantes humanos.

Para una lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Solución para perfusión

La solución es clara o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla. El pH de la solución es de 4,5 a 5,0, la osmolalidad es ≥ 240 mosmol/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

4 DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con alteración de la producción de anticuerpos (véase sección 4.4).
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los cuales los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase estable del mieloma múltiple que no responden a inmunización contra neumococo.
- Hipogammaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA Congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Trombocitopenia Primaria inmune (TPI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o necesitan corregir la cuenta plaquetaria previo a cirugía.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.

4.2 Posología y vía de administración

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

El esquema de dosis y la dosis depende de la indicación.

En la terapia de reemplazo puede tener que ser individualizada para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica a la dosis. Los siguientes esquemas terapéuticos se dan como una guía.

Terapia de reemplazo en los síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel estable de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 5 – 6 g/L. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para alcanzar el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 - 0,8g/kg administrados una vez, seguido de al menos 0,2 g/kg administrado cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel estable de 5 – 6 g/L es del orden de 0,2 hasta 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el equilibrio varía de 3- 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

Los niveles estables deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar hacia niveles estables más altos.

La hipogammaglobulinemia y las infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fracasado; hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta que no han respondido a la vacunación neumocócica; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles basales deben mantenerse por arriba de 5 g/L.

Trombocitopenia inmune Primaria (TIP)

Hay dos esquemas de tratamientos alternativos:

- 0,8–1g/kg dado el día uno; esta dosis puede ser repetida una vez en los primeros 3 días
- 0,4g/kg diario por dos a cinco días.

El tratamiento puede ser repetido si hay recaídas.

Síndrome de Guillain Barré

0,4g/kg/día por 5días.

Enfermedad de Kawasaki

1,6 – 2,0 g/kg debe ser administrado en dosis divididas durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de Inyección
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg luego: 0,2 - 0,8 g/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener nivel basal de IgG de al menos 5 – 6 g/l
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia secundaria	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener nivel basal de IgG de al menos 5 – 6 g/l
SIDA Congénito	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

Hipogammaglobulinemia (< 4g/l) en pacientes luego de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener nivel basal de IgG por encima de 5 g/l.
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune Primaria	0,8 – 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	En el día1, posiblemente repetido una vez en los 3 primeros días por 2 – 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Por 5 días
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Dosis inicial: 2 g/kg luego: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2 – 5 días cada 3 – 4 semanas durante 1 – 2 días
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg luego: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2 – 5 días cada 2 – 4 semanas o cada 4 – 8 semanas
Enfermedad de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg ó 2 g/kg	En dosis divididas durante 2 – 5 días asociado con ácido acetilsalicílico; En una dosis asociado con ácido acetilsalicílico

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18años) no es diferente a la de los adultos y a que la posología para cada indicación se da por el peso corporal y se ajusta a la evolución clínica de las condiciones anteriormente mencionadas.

Método de administración

Para uso intravenoso.

La inmunoglobulina humana normal debe ser infundida por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,6 mL/kg/h durante 30 min. Si se tolera bien (versección4.4), la velocidad de administración puede aumentar se gradual mente hasta un máximo de 4,8 mL/kg/h.

En pacientes PID que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 mL/kg/hr, la velocidad puede ser aún más aumentada gradualmente hasta un máximo de 8,4 mL/kg/hr.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de los excipientes (véase sección 4.4).
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos contra la IgA.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de su uso

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión indicada en la sección 4.2 debe ser seguida de cerca. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente respecto a cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente:

- En caso de velocidad alta de perfusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, cuando el producto de inmunoglobulina humana normales cambiado o cuando ha transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior.

Las potenciales complicaciones pueden evitarse a menudo asegurando que los pacientes:

- No son sensibles a la inmunoglobulina humana normal inicialmente inyectando el producto lentamente (0.6-1.2mL/kg/hr).
- Son monitorizados cuidadosamente por cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión. En particular, los pacientes no tratados con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que cambiaron a un producto alternativo a la IgIV o cuando ha habido un intervalo de tiempo largo desde la última perfusión, deben monitorizarse durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, la velocidad de administración debe ser o disminuida o suspendida. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, debe implementarse el tratamiento estándar médico para shock.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- Hidratación adecuada previo al inicio de la perfusión de IgIV
- Monitorización de gasto urinario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

- Monitorización de los niveles de creatinina sérica
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencias electiva de IgA en donde la deficiencia de Ig A es la única anomalía presente.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo:

Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de IgIV y eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda que se suponen estar relacionados con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en situación de riesgo. Se debe tener precaución en la prescripción y la perfusión de IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de eventos trombóticos (como la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia congénita o

adquirida, los pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes gravemente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre.

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV se deben administrar a la velocidad de perfusión mínima y a la dosis adecuada.

Insuficiencia renal aguda:

Los casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos, los factores de riesgo han sido identificados, tales como la insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes con sobrepeso o la edad mayor a 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar suspender el tratamiento. Aunque los casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchas de las IgIV comercializadas que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

contienen sacarosa como estabilizante representaron una parte desproporcionada de la cantidad total. En pacientes en situación de riesgo, puede ser considerado la administración de IgIV que no contienen estos excipientes. Panzyga no contiene sacarosa, maltosa o glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la IgIV se debe administrar a la velocidad de perfusión mínima y a la dosis adecuada.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA):

El Síndrome de meningitis aséptica ha sido reportado en asociación con el tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV se ha traducido en una remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y los niveles de proteína elevados de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede ocurrir más frecuentemente en asociación con altas dosis (2g/kg) de IgIV.

Anemia Hemolítica:

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir en el recubrimiento in vivo de las células rojas de la sangre con inmunoglobulina, provocando una reacción positiva directa de antiglobulina (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse con posterioridad al tratamiento con IgIV debido a un mayor secuestro de glóbulos rojos (RBC). Los que reciben IgIV deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis (ver sección 4.8).

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a resultados falsamente positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (prueba DAT, Coombs directo).

Agentes Transmisibles:

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis de las donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC y para los virus no encapsulados VHA y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la falta de transmisión de la hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Panzyga se administre a un paciente, se debe registrar el nombre y número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de Sodio:

Este medicamento contiene más de 0,03 mmol (ó 0,69 mg) de sodio por mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones se aplican tanto a adultos y niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un período de al menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben evaluar su estado de anticuerpos.

Población pediátrica:

Las interacciones se aplican tanto a adultos y niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

Embarazo:

La seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. La IgIV ha demostrado que atraviesa la placenta, incrementándose durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos nocivos sobre el curso del embarazo, o en el feto ni en el recién nacido.

Lactancia materna:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a la protección del recién nacido contra los patógenos que tienen una puerta de entrada mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos nocivos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos en la capacidad de Conducir y uso de maquinaria

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas asociadas al Panzyga. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstos se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor de espalda baja moderado, puede ocurrir ocasionalmente.

En raras ocasiones la inmunoglobulina humana normal puede causar una caída súbita de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad en anteriores administraciones.

Casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias se han observado con inmunoglobulina humana normal. Las reacciones hemolíticas reversibles se han observado en los pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B y AB. En raras ocasiones, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere de transfusión después de la dosis del tratamiento con IgIV (ver también la Sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

Se ha observado aumento del nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa.

Para información de seguridad con respecto a agentes transmisibles, véase sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada abajo está en concordancia con la clasificación MedDRA de órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos con Panzyga:

Clasif. Órganos y Sistemas MedDRA (SOC) de acuerdo a la secuencia:	Reacción Adversa	Frecuencia por Perfusión
Alteraciones en sangre y sistema linfático	Hemólisis [†] , anemia, leucopenia	Infrecuente
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea	Común
	Meningitis aséptica, hipoestesia, mareos	Infrecuente
Alteraciones en ojos	Prurito en ojo	Infrecuente
Alteraciones de oído y laberinto	Otalgia	Infrecuente
Alteraciones cardiacas	Taquicardia	Infrecuente
Alteraciones Vasculares	Hipertensión	Infrecuente
Alteraciones Respiratorias, torácicas y mediastínicas	Tos	Infrecuente
Alteraciones Gastrointestinales	Nausea	Común
	Vómitos, dolor abdominal, Malestar abdominal	Infrecuente
Alteraciones de piel y tejido subcutáneo	Erupción	Infrecuente
Alter. Musculoesqueléticas y tejido	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético o rigidez	Infrecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Común
	Temblores ,dolor torácico, dolor, frialdad, astenia, fatiga, prurito en el sitio de perfusión	Infrecuente
Investigaciones	Aumento de enzimas hepáticas	Infrecuente

†caso subclínico

Las siguientes reacciones han sido reportadas que ocurren con el tratamiento de IgIV y también pueden ocurrir después de la administración de Panzyga:

Clasif. Órganos y Sistemas MedDRA	Reacciones Adversas
Alteraciones en sangre y sistema linfático	Pancitopenia
Alteraciones del sistema Inmune	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, edema facial
Alteraciones Metabólicas y nutricionales	Sobrecarga de líquidos, (pseudo)hiponatremia
Alteraciones Psiquiátricas	Agitación, estado confusional, ansiedad, nerviosismo
Alteraciones del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, coma, pérdida de conciencia, convulsión, encefalopatía, migraña, alteraciones del habla, fotofobia, parestesia, temblor
Alteraciones cardiacas	Paro cardíaco, angina pectoris, bradicardia, palpitaciones, cianosis
Alteraciones Vasculares	Insuficiencia circulatoria periférica ocolapso, flebitis, palidez
Alteraciones Respiratorias, torácicas y mediastínicas	Insuficiencia Respiratoria, apnea, síndrome distress respiratorio agudo, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, hipoxia, sibilancias
Alteraciones Gastrointestinales	Diarrea
Alteraciones Hepatobiliares	Disfunción Hepática
Alteraciones de piel y tejido subcutáneo	Síndrome Steven-Johnson, epidermólisis, exfoliación cutánea, eritema (multiforme), eczema, urticaria, erupción (eritematosa), (bullas) dermatitis, prurito, alopecia
Alter. Musculoesqueléticas y tejido conectivo	Dolor en miembros, dolor cervical, espasmo muscular
Alteraciones Renales y urinarias	Nefropatía osmótica, dolor renal
Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración	Reacción en el sitio de Inyección, malestar torácico, sofocos, enf. Similar a gripe, calorones, enrojecimiento, edema, letargia, sensación de quemazón, hiperhidrosis, malestar
Investigaciones	Prueba directa de Coombs positiva, VSG falsamente elevada, saturación de oxígeno disminuida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)
---	---

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Para la descripción de los eventos adversos seleccionados, tales como reacciones de hipersensibilidad, tromboembolia, insuficiencia renal aguda, síndrome de meningitis aséptica, y anemia hemolítica, véase sección 4.4.

Población pediátrica:

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en los niños fueron los mismos que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechosas:

Informar sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios notificar sospechas de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede provocar sobrecarga de líquido se hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos o pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas, humana normal para administración intravenosa, Código ATC: J06BA02.

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G que es casi proporcional a la del plasma humano nativo. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer los niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos hasta los niveles normales.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas de la terapia de reemplazo no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

Estudios Clínicos:

Un estudio prospectivo abierto, no controlado, se realizó en 51 pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria. Los pacientes fueron reclutados en 3 estratos de edad (2 años y < 12 años de edad, 12 años y <16 años de edad, y 16 años y 75 años). El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de infecciones bacterianas graves (IBG) por persona/año en el tratamiento. Los pacientes recibieron un total de 17 o 13 infusiones de Panzyga en el transcurso de este estudio, en función de si sus intervalos regulares de tratamiento eran cada 3 o 4 semanas, respectivamente. La dosis fue de 0,2 hasta 0,8 g/kg a ser infundido con velocidades de perfusión crecientes de hasta un máximo de 0,08 mL/kg/min. Dos pacientes experimentaron 4IBGs. Con un total de 49, 2 años de exposición de los pacientes, el resultado de este criterio principal de valoración fue de 0,08 IBGs/año de exposición del paciente con un intervalo de confianza superior del 99 % de 0,5. También los otros parámetros de eficacia calculados por año de exposición del paciente, tales como infecciones y días con uso de antibióticos, ausentismo escolar o laboral, y hospitalización debido a infección, estaban en línea con lo que ha sido publicado por otras IgIV desarrollado previamente.

Este estudio fue seguido por un estudio de extensión que se llevó a cabo con el fin de evaluar la tolerabilidad de Panzyga cuando se administraba a velocidades de perfusión más altas (a partir de 0,08 mL/kg/min hasta 0,14 mL/kg/min). En total participaron 21 pacientes. El producto fue bien tolerado y todos los pacientes completaron el estudio según lo planeado. Los EAs relacionados con la medicación del estudio se reportaron en 2 niños y 2 adultos; las reacciones más frecuentes fueron náuseas y dolor de cabeza.

Un estudio prospectivo y abierto, no controlado, se realizó en 40 pacientes con púrpura trombocitopénica inmune de por lo menos 12 meses de duración. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 1 g/kg durante 2 días consecutivos. La respuesta alternativa (RA) de acuerdo con la Directriz

EMA se define como un aumento en el recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ y para al menos el doble de la cifra de plaquetas basal, confirmado en al menos 2 ocasiones separadas con al menos 7 días de diferencia, y ausencia de sangrado. Se observó un AR en 24 pacientes (66,7%).

La respuesta completa (RC) de acuerdo con la Directriz EMA se define como el logro de los recuentos de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, que deben cumplirse en al menos 2 visitas separadas al menos con 7 días de diferencia, sin nuevas hemorragias. La RC se observó en 18 pacientes (50,0%).

Se aplicó pérdida de RA/RC si se cumplían los criterios para la RA/RC, pero se deterioraron después como una disminución en el recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ (RA) o $< 100 \times 10^9/L$ (RC) o una disminución en el recuento de plaquetas a menos del doble recuento de valor basal o como la aparición de sangrado. En cuanto a la pérdida de RA, 11 de 24 pacientes (45,8 %) que cumplían los criterios de RA tuvieron una pérdida de respuesta. La pérdida de la RC se observó en 14 de 18 pacientes (77,8%) que cumplían los criterios de RC.

Para información de seguridad derivada de los estudios clínicos por favor, véase la Sección 4.8.

Población pediátrica:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

No hubo grandes diferencias en la proporción de niños o pacientes adolescentes con EA en comparación con los adultos. El EA relacionado con la clasificación de órganos del sistema de "infecciones e infestaciones" fueron los más comúnmente EA en todos los grupos de edad; sin embargo, se informaron en un mayor porcentaje de niños y adolescentes. La misma diferencia se observó en los EA tipo trastornos gastrointestinales. También se observó un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de edad de los niños que tuvieron reacciones adversas de la clasificación de órganos del sistema de "trastornos de la piel y del tejido subcutáneo".

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La inmunoglobulina humana normal está inmediata y completamente biodisponible en la circulación del receptor después de la administración intravenosa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el líquido extravascular, después de que en aproximadamente 3-5 días se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra y extravasculares.

Panzyga tiene una vida media de alrededor de 26 a 39 días. Esta vida media puede variar de paciente apaciente, en particular, en la inmunodeficiencia primaria.

La IgG y los complejos de IgG se hidrolizan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en los diferentes grupos de edad pediátrica se resumen en la siguiente tabla, con una comparación con los adultos.

Resumen de las Características Farmacocinéticas de la IgG Total para el Panzyga Dividido por Diferentes Grupos de Edad (valores medios)

Parámetro	Unidad	Población Pediátrica		Adultos	Todos los Grupos Etarios
		Niños	Adolescentes		
		≥2a <12 años	≥12a <16 años	≥16a ≤75años	
C _{max}	g/L	N=13 18.6	N=12 19.3	N=26 17.1	N=51 18.2
C _{min} [rango]	g/L	10.7 [7.2–16.8]	9.3 [7.4–20.4]	10.1 [6.8–20.6]	9.9 [6.8–20.6]
AUC _{0-tau}	h•g/L	6957	6826	7224	7182
t _{1/2}	Días	36	33	37	36

No hay datos sobre las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos con PDIC.

5.3 Datos de seguridad pre clínicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

Las inmunoglobulinas son constituyentes normales del cuerpo humano.

La seguridad del Panzyga se ha demostrado en varios estudios de seguridad farmacológica no clínica (cardiovascular, respiratorio, y efectos broncoespásticos, potencial trombogénico) y de toxicología aguda (toxicidad, tolerancia local). Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los humanos en base a estos estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad convencionales. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción en animales se pueden realizar debido a la inducción de la interferencia y mediante el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas heterólogas. Ya que la experiencia clínica no proporciona ninguna evidencia de potencial carcinogénico de inmunoglobulinas, no se han realizado estudios de genotoxicidad /carcinogenicidad experimental es en especies heterogéneas.

6 DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida Útil

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en un refrigerador (2°C - 8°C). No congelar. Mantener el recipiente en el cartón externo con el fin de protegerlo contra la luz.

El producto puede ser almacenado a temperaturas superiores a +8°C y por debajo de +25°C durante un máximo de 6 meses, sin ser refrigerado de nuevo durante este periodo, y debe desecharse si no se utilizan después de esto.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Tamaños del empaque:

1g	en	10mL	En un frasco ampolla de 20mL
2,5g	en	25mL	En un frasco ampolla de 30mL
5g	en	50mL	En un frasco ampolla de 70mL
10g	en	100mL	En un frasco ampolla de 100mL
20g	en	200mL	En un frasco ampolla de 250mL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

30g en 300mL En un frasco ampolla de 300mL

Puede ocurrir que no todas las presentaciones se comercialicen

Los frascos ampolla están hechos de vidrio tipo II cerrados con tapones de goma de bromobutilo y sellados con tapón a presión de aluminio.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones

El producto debe ser llevado a temperatura ambiente o corporal antes de usar.

La solución debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla pálida. Soluciones que estén turbias o tengan depósitos no deben ser usadas.

Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser descartado de acuerdo con los requerimientos locales.

Debido a la posibilidad de contaminación bacteriana, cualquier contenido restante debe ser descartado.

REFERENCIAS:

1. Teeling JL, Bleeker WK, Hack CE. History, biological mechanisms of action and clinical indications of intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations. *Reviews in Medical Microbiology*. 2002; 13(3):91-100.
2. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *JClinImmunol*. 2007; 27(3):233-45.
3. Zöchling A, Iberer G, Buchacher A, Plasser L, Kaar W, Biesert L, et al. Biochemical characterization, virus and prion inactivation/removal in the process of a new 10% intravenous immunoglobulin product. 2010.
4. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(6):813-27.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research: Guidance for Industry - Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency, (2008).
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2, (7/22/2010 19.08.2010, 2010).
 7. Ochs HD, Pinciaro PJ, Group TOS. Octagam^(R) 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2004; 24(3):309-14.
 8. Schroeder HW, Jr., Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection.* 2012: DOI 10.1007/s15010-012-0323-9.
 9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guidelines to Assess Efficacy and Safety of Normal Intravenous Immunoglobulin Products for Marketing Authorisations (CPMP/388/95 Final Version 2), (1996).
 10. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1238(1):7-14.
 11. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2006-2008. *Clinical And Experimental Immunology.* 2009; 157(SUPPL. 1):3-11.
 12. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012; 167(3):479-91.
 13. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(6):1161-78.
 14. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet- based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *ClinExpImmunol.* 2007; 147(2):306-12.
 15. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol.* 2005; 58(5):546-7.
 16. Folds JD, Schmitz JL. 24. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2 Suppl):S702-S11.
 17. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *JClinImmunol.* 2000; 20(2):94-100.
 18. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *ClinExpImmunol.* 2007; 149(3):410-23.
 19. Pettit SJ, Bourne H, Spickett GP. Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency. *J Clin Pathol.* 2002; 55(8):577-80.
 20. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *JAllergy ClinImmunol.* 1999; 104(5):1031-6.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

21. Wimperis J, Lunn M, Jones A, Herriot R, Wood P, O'Shaughnessy D, et al. DH Department of Health: Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. 2011 2nd edition update.
22. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta- analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010; 137:21-30.
23. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;doi:10.1016/j.jaci.2010.02.040.
24. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins for Persons with Altered Immunocompetence. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1993; 42(RR-4):1-18.
25. Mofenson LM, Moye J, Jr. Intravenous immune globulin for the prevention of infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *PediatrRes.* 1993; 33(1 Suppl):S80-S7.
26. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEnglJMed.* 1988; 319(14):902-7.
27. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B- cell tumors. *Blood.* 1989; 73(2):366-8.
28. Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *ClinExpImmunol.* 1994; 97 Suppl 1:21-4.
29. Calvelli TA, Rubinstein A. Intravenous gamma- globulin in infant acquired immunodeficiency syndrome. *PediatrInfectDis.* 1986; 5(3 Suppl):S207-S10.
30. Gupta A, Novick BE, Rubinstein A. Restoration of suppressor T-cell functions in children with AIDS following intravenous gamma globulin treatment. *AmJDisChild.* 1986; 140(2):143-6.
31. Hague RA, Yap PL, Mok JY, Eden OB, Coutts NA, Watson JG, et al. Intravenous immunoglobulin in HIV infection: evidence for the efficacy of treatment. *ArchDisChild.* 1989;64(8):1146-50.
32. Jimenez E, Carrer MT, Perez D, I, Ortiz L, Fernandez M. [Experience with the use of immune intravenous immunoglobulin in symptomatic children with human immunodeficiency virus infection]. *BolAsocMedPR.* 1991; 83(12):538-42.
33. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *AnnInternMed.* 1997; 126(4):319-26.
34. Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood.* 1988; 72(1):121-7.
35. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica.* 1993; 78(6 Suppl 2):35-40.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

36. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti- D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994; 344(8924):703-7.
37. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville- Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *JPediatr*. 1993; 123(6):989-95.
38. Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, Schulman I, Cunningham-Rundles C, Cheung N, et al. Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1983; 62(2):480-6.
39. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
40. Lusher JM, Warrier I. Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *AmJMed*. 1987; 83(4A):10-6.
41. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome *Lancet*. 1997; 349(9047):225-30.
42. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 1996; 46(1):100-3.
43. Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma- exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54(11):957-60.
44. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *NEnglJMed*. 1992; 326(17):1123-9.
45. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. Intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991; 33(6):799-804.
46. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991; 33(6):805-10.
47. Klassen TP, Rowe PC, Gafni A. Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome. *JPediatr*. 1993; 122(4):538-42.
48. Leung DY, Burns JC, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest*. 1987; 79(2):468-72.
49. Keller T, McGrath K, Newland A, Gatenby P, Cobcroft R, Gibson J. Indications for use of intravenous immunoglobulin. Recommendations of the Australasian Society of Blood Transfusion consensus symposium. *Med JAust*. 1993; 159(3):204-6.
50. Sullivan KM. Immunoglobulin therapy in bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1987; 83(4A):34-45.
51. Hughes RA, Allen D, Makowska A, Gregson NA. Pathogenesis of chronic inflammatory

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- demyelinating polyradiculo neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2006; 11(1):30-46.
52. Hughes RA. Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Drugs.* 2003; 63(3):275-87.
 53. Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *New England Journal of Medicine.* 2005; 352(13):1343-56.
 54. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 1999; 100(1-2):74-97.
 55. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(7):778-83.
 56. Busby M, Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy. A sub classification based upon the clinical features of 102 patients. *J Neurol.* 2003; 250(6):714-24.
 57. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2009; 277(1-2):1-8.
 58. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain.* 1958; 81(2):157-92.
 59. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982; 11(2):136-41.
 60. Mehndiratta MM, Hughes RA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1): CD002062- DOI: 10.1002/14651858. CD002062.
 61. Van den Bergh PY. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in the treatment of chronic demyelinating polyradiculo neuropathy. *Acta Neurol Belg.* 2001; 101(3):147-51.
 62. Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003906.
 63. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Ann Neurol.* 1994; 36(6):838-45.
 64. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996; 119 (Pt 4):1055-66.
 65. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apher.* 1994; 9(1):1-5.
 66. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy in children: I. Presentation, electro diagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve.* 1997; 20(8):1008-15.
 67. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- 1997; 20(12):1569-75.
68. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(2):136-44.
 69. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion.* 2006; 46(5):741-53.
 70. Bayry J, Kazatchkine M, Kaveri S. Shortage of human intravenous immunoglobulin-reasons and possible solutions. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2007.
 71. van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barre syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2005; 10(2): 113-27
 72. Hahn AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Neurology.* 1998; 51(6 Suppl 5):S16-S21.
 73. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RD, Hahn A, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline* on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst.* 2006; 11(1):1-8.
 74. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de HR, van S, I. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD001797.
 75. Hughes RA. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy: the ICE trial. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(6):789-95.
 76. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Neurology.* 2001; 56(4):445-9.
 77. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den BP, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Ann Neurol.* 2001; 50(2):195-201.
 78. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982; 32(9):958-64.
 79. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve.* 1988; 11(2):103-7.
 80. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol.* 2001; 115(1-2):4-18.
 81. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, Carpo M, Terenghi F, Bersano A, et al. Multifocal motor neuropathy: Clinical and immunological features and response to IVIG in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(6):761-6.
 82. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- Ann Neurol. 2000; 48(6):919-26.
83. Kaji R, Kimura J. Nerve conduction block. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1991; 4:744-8.
 84. Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. *Semin Neurol*. 1993; 13(3):269-75.
 85. Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, Gilliat RW, Brown WF, Parry GJ, et al. Conduction block in clinical practice. *Muscle Nerve*. 1991; 14(9):869-71.
 86. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A Treatable Multifocal Motor Neuropathy with Antibodies to GM1 Ganglioside. *Ann Neurol*. 1988; 24:73-8.
 87. Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, Pestronk A, Lipton SA. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology*. 1990; 40(1):118-27.
 88. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive Treatment in Multifocal Motor Neuropathy. *Ann Neurol*. 1991; 30:397-401.
 89. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncel RW, Drachman DB, Freimer ML, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol*. 1993; 33(3):237-42.
 90. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(6):765-9.
 91. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, Witkamp TD, Ramos LM, Notermans NC, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997; 48(5):1218-24.
 92. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, van Doorn PA, Merkies IS, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A. *Neurology*. 2000; 54(7):1518-21.
 93. Hausmanowa-Petrusewicz I, Rowinska-Marcinska K, Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1991; 84(1):40-5.
 94. Leger JM, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, et al. Are intravenous immunoglobulins a long-term therapy of multifocal motor neuropathy? A retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *Neurology*. 2005; 64 Suppl.1:A412.
 95. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de A, I, De LN, Juarez C, Sanchez P, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology*. 2003; 61(12):1814-6.
 96. Ruegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. *Neurology*. 2004; 63(11):2178-9.
 97. van Schaik I, Bouche P, Illa I, Leger JM, Van den BP, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2006; 13(8):802-8.
 98. Vlam L, Cats EA, Willemse E, Franssen H, Medic J, Piepers S, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014; 85(10):1145-8.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL

99. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Bille- Turc F, Carles G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994; 44(3 Pt 1):429-32.
100. van Schaik IN, Van den Berg LH, de HR, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD004429.
101. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000; 55(9):1256-62.
102. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001; 124(Pt 1):145-53.
103. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59(3):248-52.
104. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain*. 1998; 121 (Pt 3):421-8.
105. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 2004; 62(4):666-8.
106. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long- term IVIg. *Neurology*. 2004; 63(7):1264-9.
107. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross- over trial. *EurJNeurol*. 2009; 16:631-8.
108. Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2010;15(5):351-9.
109. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska Y, Davies SV, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2009; 14(4):227-36.
110. Julia A, Kovaleva L, Loria S, Alberca I, Hernandez F, Sandoval V, et al. Clinical efficacy and safety of Flebogammadif, a new high-purity human intravenous immunoglobulin, in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med*. 2009;19(5):260-8.
111. Brill V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, et al. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. *Muscle Nerve*. 2009; 39(4):448-55.
112. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1990; 40(2):209-12.
113. van Schaik I, Winer JB, de HR, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD001797.
114. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56(1):36-9.
 115. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy: A randomized controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2012; 11(6):493-502.
 116. Kuitwaard K, Van den Berg LH, Vermeulen M, Brusse E, Cats EA, van der Kooi AJ, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2010;doi:10.1136/jnnp.2010.206599.
 117. Leger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. Efficacy and safety of Privigen((R)) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single- arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst.* 2013; 18(2):130-40.
 118. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2009.
 119. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrignac X, Musset L, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; 15(1):50-6.
 120. Leger JM, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(1):93-6.
 121. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Team fTlIMS, Oh M, Empson VG, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2013; 18:321-30.
 122. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *EurJ Neurol.* 2003;10(6):687-94.
 123. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 1995; 333(7):431-40.
 124. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol.* 2004; 5(1):23-30.
 125. Church JA, Borte M, Taki H, Nelson RP, Sleasman JW, Knutsen AP, et al. Efficacy and safety of privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. *Pediatric*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PANZYGA SOLUCION PARA PERFUSIÓN 100 mg/mL**

- Asthma, Allergy and Immunology. 2009;22(2):53-61.
126. Eftimov F, van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr Opin Neurol.* 2013;DOI:10.1097/WCO.0b013e328363bfa4.
 127. Nobile-Orazio E. Treatment dependence in chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy: Is it related to disease phenotype or to the therapy used? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2014;85(8):829.
 128. van Schaik I, Bossuyt PM, Brand A, Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: A meta- analysis. *Neurology.* 1995;45(8):1570-7.
 129. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain.* 2002; 125(Pt 12):2591-625.
 130. Bouche P, Moulouquet A, Younes-Chennoufi AB, Adams D, Baumann N, Meininger V, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 59(1):38-44.
 131. Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Jackson CE, Amato AA, Barohn RJ. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 1997;48(3):700-7.
 132. Lim MS, Elenitoba-Johnson KS. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J Mol Diagn.* 2004;6(2):59-83.
 133. Padmore RF. Hemolysis upon intravenous immunoglobulin transfusion. *Transfusion and Apheresis Science.* 2011;doi:10.1016/j.transci.2011.11.004.
 134. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion.* 2008; 48(8):1598-601.
 - 135.** Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion.* 2001; 41(2):264-8.