



## Flebogamma® 5% DIF

### Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Solución para perfusión

Industria Española

Venta bajo receta

#### FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Inmunoglobulina humana normal (IgIV). Un ml de Flebogamma® 5% DIF contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal, de los cuales al menos el 97% es IgG.

El porcentaje de subclases de IgG es aproximadamente 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> y 2,2% IgG<sub>4</sub>. El contenido en IgA es inferior a 0,05 mg/ml.

Los excipientes son D-sorbitol 50 mg/ml y agua para preparaciones inyectables c.s.p. (Ver sección correspondiente a Precauciones para más información sobre excipientes).

#### FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión que se presenta en 1 vial de 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml ó 20 g/400 ml de inmunoglobulina humana normal.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas, humana normal, para administración intravascular. Código ATC: J06BA02.

#### INDICACIONES

La administración de Flebogamma® 5% DIF está indicada en:

Terapia de reposición en:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas
- inmunodeficiencia variable común
- inmunodeficiencia combinada grave
- síndrome de Wiskott-Aldrich

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.

Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

##### Acción farmacológica

Inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos.

Inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de una mezcla de plasma de no menos de 1000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G muy próxima a la de la nativa en plasma humano. Dosis adecuadas de este producto pueden restaurar un nivel anormalmente bajo de inmunoglobulina G hasta el nivel normal. El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la de terapia de reposición no está del todo establecido, pero incluye efectos inmunomoduladores.

En el ensayo clínico realizado con pacientes de PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de las plaquetas (64.000/μl), aunque no se alcanzaron los niveles normales.

Se realizaron dos ensayos clínicos con Flebogamma® 5% DIF, uno para terapia de reposición en pacientes con inmunodeficiencia primaria (en adultos y en niños de más de 10 años) y otro para inmunomodulación en pacientes adultos con púrpura inmunotrombocitopénica.

##### Farmacocinética

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circulación del paciente. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3 - 5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

La semivida de Flebogamma® 5% DIF se sitúa entre 30 - 32 días. Dicha semivida puede variar en cada paciente, especialmente en inmunodeficiencias primarias.

El catabolismo de las IgG y de los complejos de IgG se produce en las células del sistema retículo-endotelial.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### PRESENTACIONES

Flebogamma® 5% DIF

Vial de 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml y 400 ml.

#### CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 30 °C.

No congelar.

Desechar el contenido no utilizado debido al riesgo de contaminación bacteriana.

#### CADUCIDAD

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56651

#### TITULAR Y FABRICANTE

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - ESPAÑA

Importado por:

Grifols Argentina, S.A.

Av. Mitre N° 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro

Pcia. de Buenos Aires - ARGENTINA

Dir. Téc.: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

Fecha de última revisión: 16.03.12

Se realizaron dos ensayos clínicos multicéntricos, el primero en niños y adultos con inmunodeficiencia primaria y el segundo en pacientes con púrpura inmunotrombocitopénica crónica en fase aguda. En el primer ensayo se incluyeron cuarenta y seis pacientes, 41 de los cuales completaron el ensayo. Dichos pacientes fueron monitorizados durante 1 año de tratamiento con dosis de 300 - 600 mg/kg cada 3 - 4 semanas. Un total de 20 pacientes fueron incluidos en el segundo ensayo. Dichos pacientes recibieron una dosis total de 400 mg/kg peso corporal durante 5 días consecutivos y fueron monitorizados durante 3 meses. Por lo tanto, un total de 66 pacientes han sido expuestos a Flebogamma® 5% DIF y han recibido 806 perfusiones. Los datos procedentes de ambos ensayos indican una buena tolerancia al medicamento ya que la incidencia de reacciones adversas fue baja y la mayoría de ellas tuvieron una intensidad leve o moderada.

De las 806 perfusiones administradas a los pacientes incluidos en ambos ensayos, el 10,8% (límite superior del IC unilateral al 95% = 12,9%) fueron asociadas a una reacción adversa sospechosa de estar relacionada con el medicamento. No murió ningún paciente, únicamente 6 pacientes abandonaron los ensayos pero ninguno de ellos debido a reacciones adversas potenciales. Cuatro pacientes experimentaron 8 reacciones adversas graves que fueron consideradas como no relacionadas con el medicamento en estudio. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en ambos ensayos y relacionadas potencialmente con el fármaco fueron fiebre y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas notificadas en los 2 ensayos por al menos el 5% de los pacientes se hallan resumidas y categorizadas en la siguiente tabla de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA:

La frecuencia ha sido determinada utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes: ≥ 1/10

- frecuentes: ≥ 1/100, < 1/10

- poco frecuentes: ≥ 1/1.000, < 1/100

- raras: ≥ 1/10.000, < 1/1.000

- muy raras: < 1/10.000

- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido por MeDRA	Evaluación de la frecuencia de las reacciones adversas
Exploraciones complementarias	Test de Coombs positivo, descenso de la presión sistólica de la sangre, incremento de la presión sistólica de la sangre, incremento de la temperatura corporal	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis, tos, dificultad respiratoria	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción con prurito, dermatitis de contacto	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, artralgia, mialgia, calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipertensión, hipertensión diastólica, fluctuaciones en la presión sanguínea	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, reacción en el punto de perfusión	Frecuentes
	Rigidez, astenia, dolor, inflamación en el punto de perfusión, edema en el punto de perfusión, dolor en el punto de perfusión, prurito en el punto de perfusión, hinchazón en el punto de perfusión, migración del injerto	Poco frecuentes

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones.

#### SOBREDOSIS

La sobredosis puede conducir a una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, especialmente en pacientes de riesgo, incluyendo pacientes ancianos o con insuficiencia renal.

## POSOLOGÍA

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En terapia de reposición puede ser necesario individualizar la dosificación para cada paciente, dependiendo de su respuesta farmacocinética y clínica. A título informativo se indica el siguiente régimen de dosificación:

**Terapia de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria**

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel de IgG pre-infusión (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 4 – 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia, para alcanzar un equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 - 0,8 g/kg, seguida de al menos 0,2 g/kg cada tres semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel pre-infusión de 6 g/l es del orden de 0,2 - 0,8 g/kg/mes. Una vez alcanzado un nivel estable, el intervalo de administración varía entre 2 - 4 semanas.

Deben medirse los niveles pre-infusión con el fin de ajustar la dosis e intervalo de dosificación.

**Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reposición en niños con SIDA e infecciones recurrentes.**

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

**Púrpura trombocitopénica idiopática**

En el tratamiento de un episodio agudo, administrar de 0,8 - 1 g/kg el primer día, pudiendo repetirse al cabo de tres días, ó 0,4 g/kg diarios durante dos a cinco días. En caso de recaída el tratamiento puede repetirse.

**Síndrome de Guillain Barré**

0,4 g/kg/día durante 3 a 7 días.

La experiencia en niños es limitada.

**Enfermedad de Kawasaki**

1,6 - 2,0 g/kg en dosis divididas durante 2 - 5 días ó 2,0 g/kg en una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

**Trasplante alogénico de médula ósea**

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede utilizarse como parte del régimen previo al trasplante o después del trasplante.

En el tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped, la posología es individualizada. La dosis inicial es normalmente 0,5 g/kg/semana, iniciándose siete días antes del trasplante hasta 3 meses después del trasplante.

En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos sea normal.

La posología recomendada se detalla en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia
Terapia de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg <p>- dosis posteriores: 0,2 - 0.8 g/kg</p>	cada 2 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 4 - 6 g/l
Terapia de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 4 - 6 g/l
Niños con SIDA	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación:		
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8 - 1 g/kg ó <p>0,4 g/kg/d</p>	el 1 <sup>er</sup> día, pudiéndose repetir al cabo de 3 días <p>de 2 - 5 días</p>
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	de 3 - 7 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg ó <p>2 g/kg</p>	en varias dosis de 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico <p>en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico</p>
Trasplante alogénico de médula ósea:		
- tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped	0,5 g/kg	cada semana a partir del día 7 anterior al trasplante hasta 3 meses después del trasplante
- falta persistente de producción de anticuerpos	0,5 g/kg	cada mes hasta que el nivel de anticuerpos sea normal

**Forma de administración**

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de perfusión inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

#### INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes (ver sección Precauciones).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos muy poco frecuentes de deficiencia de IgA en los que el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección Precauciones).

#### ADVERTENCIAS

#### Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados y por tanto debe ser administrado con precaución en mujeres embarazadas y madres lactantes. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas son excretadas a la leche materna y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Efectos sobre la capacidad de conducción

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dado que Flebogamma® 5% DIF puede provocar mareo, los pacientes deben tener precaución al conducir y utilizar máquinas.

#### PRECAUCIONES

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en Posología. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y vigilados cuidadosamente por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- en el caso de velocidad de perfusión elevada,
- en pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia a otro producto IgIV alternativo o cuando ha transcurrido un largo intervalo desde la última perfusión.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Éstas pueden aparecer en casos aislados de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Para evitar complicaciones se deberá asegurar:

- que los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando el producto lentamente, a una velocidad de perfusión inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min.
- que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier síntoma durante todo el período de perfusión. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, pacientes que han recibido otra IgIV alternativa o cuando ha transcurrido un gran intervalo de tiempo desde la perfusión anterior, deben monitorizarse durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar reacciones adversas potenciales. Se debe observar al resto de pacientes al menos durante 20 minutos después de la administración.

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV y la aparición de eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, ictus, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda que se suponen que están relacionados con el incremento relativo de la viscosidad sanguínea por el alto flujo de la inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Se debe tener precaución cuando se prescriba y se perfunda una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y con historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia congénita o adquirida, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Han sido notificados casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibían terapia IgIV. En la mayoría de ellos, se han identificado factores de riesgo, como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse la suspensión del tratamiento con IgIV.

Mientras que en los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de varias de las IgIV comercializadas, se ha observado que aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una proporción muy elevada del total. En pacientes de riesgo se debe valorar la administración de productos con IgIV que no contengan sacarosa. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa.

En pacientes con riesgo de presentar insuficiencia renal aguda o reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV
- monitorización de la producción de orina
- monitorización de los niveles de creatinina sérica
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

En el caso de reacción adversa se debe disminuir la velocidad de administración o suspender la perfusión.

El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas.

En caso de shock, debe instaurarse el tratamiento médico estándar.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

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

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

Es altamente recomendable que cada vez que se administra Flebogamma® 5% DIF a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Advertencias especiales sobre excipientes: Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol por ml como excipiente. Los pacientes con intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. **En bebés y niños pequeños la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido detectada y podría ser fatal, por lo que no deberán recibir soluciones que contengan sorbitol.**

En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haberse realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, deberá detener inmediatamente la infusión y proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

#### INTERACCIONES

#### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un período de 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

#### Interferencia con pruebas serológicas

Tras la administración de inmunoglobulina, pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs).

#### Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas. Debe administrarse utilizando una vía intravenosa diferente.

#### REACCIONES ADVERSAS

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Con poca frecuencia, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana normal han sido observados casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.