

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma 5% DIF solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal, de los cuales al menos el 97% es IgG.

El porcentaje de subclases IgG es aproximadamente 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ y 2,2% IgG₄. Sólo contiene trazas de IgA (inferiores a 0,05 mg/ml).

Excipiente:

Un ml contiene 50 mg de D-sorbitol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Flebogamma 5% DIF está indicado para:

Tratamiento de reposición en:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia 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 riesgo de hemorragia elevado o antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.

Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.

Trasplante alogénico de médula ósea.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

En el tratamiento de reposición puede ser necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica y farmacocinética. Los siguientes regímenes de dosificación se incluyen a nivel orientativo.

Tratamiento de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de por lo menos 4-6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el estado estacionario. 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 valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle para ajustar la dosis y el intervalo de dosificación.

Tratamiento de reposición en pacientes con mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento 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

Para el tratamiento de un episodio agudo, de 0,8 a 1 g/kg el primer día, que se puede repetir en los tres días siguientes, o bien 0,4 g/kg/día durante 2-5 días. El tratamiento puede repetirse en caso de recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 3 a 7 días.

La experiencia con niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Debe administrarse 1,6-2,0 g/kg dividido en varias dosis durante 2-5 días ó 2,0 g/kg en dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de médula ósea

Se puede utilizar el tratamiento con inmunoglobulina humana normal como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante.

La dosis debe individualizarse en el tratamiento de infecciones y en la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped. Se recomienda una dosis inicial de 0,5 g/kg/semana, comenzando siete días antes del trasplante, hasta 3 meses después.

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

Estas recomendaciones se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Dosis	Frecuencia
Terapia de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - continuación: 0,2-0,8 g/kg	cada 2-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG 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 valle de IgG de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas
Immunomodulación:		
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1 ^{er} día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2-5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	de 3-7 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis de 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico
Trasplante alogénico de médula ósea:		
- tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped	0,5 g/kg	cada semana a partir del día -7 hasta 3 meses después del trasplante
- déficit de producción de anticuerpos persistente	0,5 g/kg	cada mes hasta que los niveles de anticuerpos retornen a su nivel normal

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos muy poco frecuentes de deficiencia de IgA, cuando los pacientes tienen anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Determinadas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. La velocidad de administración recomendada, dada en 4.2 "Posología y forma de administración" debe respetarse cuidadosamente. Los pacientes deben ser monitorizados y vigilados cuidadosamente respecto a cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión.

Determinadas reacciones adversas pueden producirse de forma más frecuente:

- en caso de una elevada velocidad de perfusión,
- en pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin déficit de IgA,
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos poco frecuentes, al cambiar de marca comercial o tras un largo intervalo de tiempo desde la perfusión anterior.

Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes, y se pueden producir en ciertos casos de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.

De forma poco frecuente, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal, ésta puede inducir una caída de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica.

Normalmente, las complicaciones potenciales pueden evitarse, asegurándose de que:

- los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando primero el medicamento lentamente a una velocidad inicial de 0,01-0,02 ml/kg/min.
- 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 cambiado de un medicamento alternativo a la IgIV o cuando se ha producido 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 sucesos tromboembólicos como el infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, 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 prescribe y se perfunda una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de sucesos 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).

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron terapia con IgIV. En la mayoría de los casos, se han identificado los factores de riesgo, tales como insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, terapia concomitante con fármacos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento.

Mientras que en los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda que se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo se debe valorar la administración de IgIV que no contengan sacarosa.

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

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- una hidratación adecuada antes de comenzar la perfusión de IgIV
- monitorizar el gasto urinario
- monitorizar los niveles de creatinina sérica
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

En caso de que se produzcan reacciones adversas, se reducirá la velocidad de administración o se suspenderá la administración.

El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

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

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que asegura la ausencia de transmisiones de hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos contribuye de forma considerable a la seguridad viral.

Cada vez que se administra Flebogamma 5% DIF a un paciente, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Precauciones especiales respecto a los excipientes: Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol por ml como excipiente. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Debido a esta intolerancia a la fructosa, se debe extremar la precaución en bebés y en niños pequeños, ya que ésta puede no haberse diagnosticado aún, pudiendo ser fatal. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela durante un periodo de al menos 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este producto, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en pruebas serológicas.

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

4.6. Embarazo y lactancia

La seguridad de este medicamento durante el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en

periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan con la leche materna y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al neonato.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8. Reacciones adversas

Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y leve dolor de espalda.

Con poca frecuencia la inmunoglobulina humana normal puede causar una repentina caída de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no mostraron hipersensibilidad en anteriores administraciones.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de hemólisis/anemia hemolítica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Se ha observado un incremento en los niveles de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se realizaron dos ensayos clínicos multicentro, el primero en niños y adultos con inmunodeficiencia primaria y el segundo en pacientes con púrpura inmunitrombocitopénica 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 tolerancia buena 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 relacionados 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 el sistema de clasificación de órganos según MedDRA:

La frecuencia ha sido determinada utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes: $\geq 1/10$
- frecuentes: $\geq 1/100, < 1/10$

- poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
- raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
- 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	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente
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 seguridad en relación con los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos o pacientes con insuficiencia renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a 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 1000 donaciones. La

distribución de subclases de la inmunoglobulina G es casi proporcional a la del plasma humano funcional.

Se pueden restablecer los niveles de IgG anormalmente bajos a niveles normales mediante dosis adecuadas de Ig humana normal.

No se ha aclarado completamente el mecanismo de acción en aquellas indicaciones diferentes al tratamiento de reposición, 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/microlitros), aunque sin alcanzar los niveles normales.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la inmunoglobulina humana normal después de la administración intravenosa es inmediata y completa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el fluido extravascular, alcanzándose el equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular después de aproximadamente 3-5 días.

Flebogamma 5% DIF tiene una semivida de 30-32 días. Esta semivida puede variar según el paciente, sobre todo en casos de inmunodeficiencia primaria.

Las IgG y los complejos IgG se catabolizan en las células del sistema retículo endotelial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis única se realizaron con ratas y cobayas. La ausencia de mortalidad en los estudios no-clínicos realizados con Flebogamma 5% DIF con dosis superiores a 2500 mg/kg, y la ausencia total de reacciones adversas relevantes que afecten a la respiración, circulación y sistema nervioso central de los animales tratados apoyan la seguridad de Flebogamma 5% DIF.

Los estudios de toxicidad a dosis repetida y los estudios de toxicidad embrio-fetal no se pueden realizar debido a la inducción de, y a la interferencia con anticuerpos. Los efectos del medicamento sobre el sistema inmunitario del recién nacido no han sido estudiados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

D-sorbitol
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml o 400 ml de solución en viales (vidrio tipo II) con un tapón (caucho clorobutilo).

Contenido de la caja: 1 frasco ampolla

Posible comercialización únicamente de algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento debe alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No deben 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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Flebogamma 5% DIF solución para perfusión 0,5 g/10 ml: B-2136/15
Flebogamma 5% DIF solución para perfusión 2,5 g/50 ml: B-2137/15
Flebogamma 5% DIF solución para perfusión 5 g/100 ml: B-2138/15
Flebogamma 5% DIF solución para perfusión 10 g/200 ml: B-2139/15
Flebogamma 5% DIF solución para perfusión 20 g/400 ml: B-2140/15

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 Abril 2010
Fecha de la última renovación: 26 Abril 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

26 Abril 2015

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

Grifols Chile, S.A.
Avda. Américo Vespucio, 2242 - Conchalí
Santiago – CHILE

Bajo licencia de Instituto Grifols, S.A. - ESPAÑA