

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP-A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

FLEBOGAMMA IV

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Inmunoglobulina humana normal

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable de administración intravenosa.

Fórmula

El frasco ampula contiene:

Immunoglobulina humana normal	0.5 g	2.5 g	5 g	10 g	20 g
-------------------------------	-------	-------	-----	------	------

Excipientes:

Sorbitol (Estabilizador)	0.5 g	2.5 g	5 g	10 g	20 g
Agua para la fabricación de inyectables cbp	10 mL	50 mL	100 mL	200 mL	400 mL

El porcentaje de subclases de IgG, es aproximadamente 66.6% IgG₁, 28.5% IgG₂, 2.7% IgG₃ y 2.2% IgG₄. El contenido en IgA es inferior a 0.05 mg/mL.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La administración de Flebogamma IV 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

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

5.1. Propiedades farmacocinéticas

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 IV 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.

5.2. Propiedades farmacodinámicas

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

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/ μ l), aunque no se alcanzaron los niveles normales.

Se realizaron dos ensayos clínicos con Flebogamma IV, 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.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes (ver punto 7. PRECAUCIONES GENERALES).

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 punto 7. PRECAUCIONES GENERALES).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en el punto 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN. 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 IV 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, la transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son

administrados productos preparados a partir de la sangre o plasma humano. 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 IV 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.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA 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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS 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.

Se realizaron dos ensayos clínicos multicéntricos, el primero en niños y adultos con inmunodeficiencia primaria y el segundo en pacientes con púrpura inmutrombocitopénica 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 IV 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: $\geq 1/10$
- 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	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 punto 7. PRECAUCIONES GENERALES.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Vacunas de 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 periodo 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 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS CON PRUEBAS DE LABORATORIO

Ver punto 10.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Los estudios de toxicidad a dosis única se realizaron con ratas y ratones. La ausencia de mortalidad en los estudios no-clínicos realizados con Flebogamma IV con dosis hasta 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 IV.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de toxicidad embrio-fetal no se pueden realizar debido a la inducción de, y a la interferencia con anticuerpos. No se han estudiado los efectos del producto sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

Dado que la experiencia clínica no indica efectos carcinogénicos ni mutagénicos tras la administración de la inmunoglobulina humana, no se considera necesario realizar estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

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 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 entre 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 el 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 - dosis posteriores: 0.2 - 0.8 g/kg	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 0.4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, pudiéndose repetir al cabo de 3 días de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/día	de 3 - 7 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg ó 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
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

Vía de administración:

El producto debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de la administración.

Flebogamma IV 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 perfusión puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0.1 mL/kg/min.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Flebogamma IV 0.5 - 2.5 - 5 - 10 y 20 g se presentan en frasco ampula de 10 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL ó 400 mL respectivamente e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C. No se congele.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DOMICILIO

Hecho en España por:

Instituto Grifols, S.A.

Polígono Industrial Llevant,
Can Guasch, 2. 08150 Parets del Vallès,
Barcelona, España.

Representante legal:

Grifols México, S.A. de C.V.

Eugenio Cuzín, No. 909,
Parque Ind. Belenes Nte.,
C.P. 45150 Zapopan, Jalisco, México.

Importado, acondicionado y distribuido por:

Grifols México, S.A. de C.V.

Eugenio Cuzín, No. 909,
Parque Ind. Belenes Nte.,
C.P. 45150 Zapopan, Jalisco, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No.: 194M95 SSA IV