

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BLAUIMUNO 50 mg/ml, solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IVIg)

Un ml contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal (pureza de al menos 95% IgG)

Cada vial de 20 ml contiene: 1 g inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 50 ml contiene: 2,5 g inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 100 ml contiene: 5 g inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 200 ml contiene: 10 g inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 400 ml contiene: 20 g inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG ₁	64,9%
IgG ₂	31,8%
IgG ₃	2,8%
IgG ₄	0,5%

El nivel máximo de IgA es de 6 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma de donante humano.

Excipiente(s) con efecto conocido: glucosa.

Para consultar 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 con una osmolaridad de 290-370 mOsmol/kg.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción reducida de anticuerpos (consulte la sección 4.4).
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes con infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y falla comprobada de anticuerpos específicos (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l.

* PSAF = Falla en lograr al menos un aumento de 2 veces en el recuento de anticuerpos IgG para las vacunas antineumocócica de polisacáridos y antígeno polipeptídico.

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

- Trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), en pacientes con mayor riesgo de hemorragia o para la corrección del recuento de plaquetas antes de la cirugía.
- Síndrome de Guillain-Barré.

- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico; consulte la sección 4.2).
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

4.2 Posología y forma de administración

Dosis

La dosificación y esquema de dosificación dependen de la indicación.

Puede ser necesario ajustar la dosis del paciente individualmente dependiendo de la respuesta clínica. La dosificación basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso.

Los siguientes programas de dosificación tienen como objetivo ser una guía.

TERAPIA DE REEMPLAZO

La terapia de reemplazo debe iniciarse y controlarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencia.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación debe tener como objetivo un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/litro, o dentro del rango de referencia normal para la edad de interés en la población. El equilibrio (niveles de IgG en estado estacionario) se habrá alcanzado de tres a seis meses después del inicio del tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg administrado una vez, seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3-4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar un nivel mínimo de IgG de 6 g/litro oscila entre 0,2 y 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se alcanza el estado estacionario oscila entre 3 y 4 semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse en relación con la incidencia de infecciones. Para reducir el número de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias (como se define en la sección 4.1)

La dosis recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg cada 3 a 4 semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse en relación con la incidencia de infecciones. Si es necesario, se debe ajustar la dosis para obtener una protección óptima contra las infecciones. Puede ser necesario aumentar la dosis en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis si el paciente permanece libre de infección.

INMUNOMODULACIÓN

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos programas de tratamiento alternativos:

- 0,8-1 g/kg administrado el día 1; posiblemente repetir una vez dentro de 3 días
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2 a 5 días. En caso de recaída se puede repetir el tratamiento.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días (en caso de deterioro se puede repetir la dosificación).

Enfermedad de Kawasaki

2 g/kg en dosis única. Los pacientes deben ser tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos en 2 a 5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg dividido en 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento debe evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto después de 6 meses, el tratamiento debe suspenderse.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe quedar a discreción del médico, dependiendo de la respuesta del paciente y la respuesta al tratamiento de mantenimiento. Es posible que sea necesario ajustar la dosis y los intervalos de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos en 2 a 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto después de 6 meses, el tratamiento debe suspenderse.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe quedar a discreción del médico, dependiendo de la respuesta del paciente y respuesta al tratamiento de mantenimiento. Es posible que sea necesario ajustar la dosis y los intervalos dependiendo del curso individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de administración
TERAPIA DE SUSTITUCIÓN		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
inmunodeficiencias secundarias (según la definición en la sección 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
INMUNOMODULACIÓN		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1,0 g/kg de 0,4 g/kg/día	en el día 1, posiblemente se repita una vez dentro de los 3 días durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
La enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	en 1 dosis en combinación con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	dosis inicial: 2 g/kg dosis de mantenimiento: 1 g/kg	en dosis múltiples durante 2-5 días cada 3 semanas repartidas en 1 - 2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	dosis inicial: 2 g/kg dosis de mantenimiento: 1 g/kg of 2 g/kg	dividido en 2-5 días consecutivos cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Pacientes pediátricos

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no difiere de la de los adultos, puesto que la posología para cada indicación se establece por peso corporal y se ajusta de acuerdo con el resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Disminución de la función hepática

No hay evidencia de que sea necesario un ajuste de dosis.

Disminución de la función renal

Sin ajuste de dosis a menos que sea clínicamente necesario, consulte la sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

Sin ajuste de dosis a menos que sea clínicamente necesario, consulte la sección 4.4.

Método de administración: Para uso intravenoso.

Inmunoglobulina humana normal debe administrarse mediante infusión intravenosa a una velocidad inicial de 0,5 ml/kg/h durante 20 minutos. Con buena tolerancia, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente a 1,0 ml/kg/h durante 20 minutos; a partir de entonces, la velocidad se puede aumentar hasta un máximo de 3,0 ml/kg/h en pacientes que utilizan el fármaco por primera vez. En pacientes adultos que reciben regularmente BLAUIMUNO y son bien tolerados, se pueden repetir las infusiones a la última velocidad de infusión bien tolerada o inferior. Con buena tolerancia, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente en 1,0 ml/kg/h cada 20 min en pacientes que reciben BLAUIMUNO regularmente hasta un máximo de 7,0 ml/kg/h. Consulte la sección 4.4. En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la perfusión.

Se puede utilizar una sola bolsa de etilvinilacetato para la administración de grandes cantidades de BLAUIMUNO. Consulte la sección 6.6.

Puede ser necesario controlar el equilibrio de líquidos, la glucosa en sangre y electrolitos séricos antes y durante la administración (consulte las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (consulte las secciones 4.4, 4.8 y 6.1). El excipiente glucosa se produce a partir de maíz.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que han desarrollado anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar una reacción anafiláctica.

La solución está contraindicada en diabetes no compensada, otras intolerancias conocidas a la glucosa (como estrés metabólico), coma hiperosmolar, hiperglucemia e hiperlactatemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Este medicamento contiene 50 mg de glucosa por ml como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en caso de diabetes latente (donde puede ocurrir glucosuria transitoria), diabetes o en pacientes con una dieta baja en azúcar. Para insuficiencia renal aguda, ver más abajo.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Precauciones de uso

Las complicaciones a menudo se pueden evitar asegurándose de que los pacientes:

- Que no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal, inicialmente administrar el producto lentamente (0,01 mg/kg/min)

- Ser monitoreado de cerca para detectar síntomas durante todo el período de infusión. En particular, los pacientes que no hayan sido tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que hayan cambiado de otro producto de IgIV o cuya perfusión anterior haya sido administrada hace mucho tiempo deben ser monitorizados en el hospital durante la primera perfusión hasta una hora después para detectar síntomas de efectos secundarios. Todos los demás pacientes deben permanecer en observación durante al menos 20 minutos después de la infusión.

Se debe tener cuidado en todos los pacientes que reciben IgIV:

- hidratación adecuada antes de comenzar la infusión de IgIV
- control de la producción de orina
- control de la creatinina sérica
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa (consulte la sección 4.5).

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la infusión. El tratamiento del efecto secundario depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario.

Respuesta a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, sofocos, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. Se debe seguir cuidadosamente la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Los pacientes deben ser cuidadosamente observados y monitoreados durante la duración de la administración.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia a otro producto, o cuando ha transcurrido un largo período desde la perfusión anterior en pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (por ejemplo, glucosa) son raras.

Una reacción anafiláctica puede ocurrir en pacientes

- con IgA indetectable con anticuerpos anti-IgA
- que han tolerado bien el tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

En caso de shock, se debe dar el tratamiento estándar para el shock.

Tromboembolismo

Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de IgIV y eventos tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido el accidente cerebrovascular), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda; se cree que esto se debe a un aumento relativo en la viscosidad de la sangre debido a la entrada alta de inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo. Se debe tener precaución al prescribir y administrar IgIV a pacientes con sobrepeso y pacientes con factores de riesgo preexistentes de enfermedad trombótica (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o trombótica, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes que están inmovilizados durante mucho tiempo, pacientes gravemente hipovolémicos, pacientes con enfermedades en las que aumenta la viscosidad de la sangre.

En pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la dosis y velocidad de infusión más bajas posibles.

Falla renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IgIV. En la mayoría de estos casos se podrían identificar factores de riesgo como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, tratamiento farmacológico nefrotóxico concomitante o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deben evaluarse antes de iniciar la infusión de IgIV, particularmente en pacientes

que, a juicio de los médicos, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, y posteriormente a intervalos apropiados. En pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV deben administrarse a la dosis y velocidad de infusión más bajas posibles. En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Si bien la disfunción renal y la insuficiencia renal aguda ocurren con muchos productos de IgIV autorizados que contienen varios excipientes, como sacarosa, glucosa y maltosa, son relativamente más comunes con los productos de IgIV que contienen sacarosa como estabilizador. En pacientes de riesgo, se puede considerar el uso de productos IgIV sin estos excipientes. BLAUIMUNO contiene glucosa (ver excipientes arriba). BLAUIMUNO no contiene sacarosa ni maltosa.

Hiponatremia

Dependiendo de la afección subyacente del paciente y de su capacidad para metabolizar la glucosa, la administración intravenosa de glucosa puede causar un desequilibrio electrolítico, en particular hiponatremia hipoosmótica o hiperosmótica.

Pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (p. ej., en enfermedades agudas, dolor, estrés postoperatorio, infecciones, quemaduras y enfermedades del sistema nervioso central), pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales y pacientes expuestos a agonistas de vasopresina y otros fármacos que reducen los niveles séricos de sodio (consulte la sección 4.5) presentan un riesgo particular de hiponatremia aguda.

La hiponatremia aguda puede provocar un edema cerebral agudo y una lesión cerebral potencialmente mortal, posiblemente irreversible.

Los niños, mujeres en edad fértil y pacientes con función cerebral alterada (p. ej., meningitis, hemorragia intracraneal y conmoción cerebral) tienen un riesgo particular de sufrir una inflamación cerebral potencialmente mortal causada por hiponatremia aguda. La corrección rápida de la hiponatremia hipoosmótica es potencialmente peligrosa (riesgo de complicaciones neurológicas graves).

Hiper glucemia

La administración de soluciones que contienen glucosa puede causar hiper glucemia y/o síndrome hiperosmolar. Tenga en cuenta los siguientes aspectos:

- Si se desarrolla hiper glucemia, ajuste la velocidad de infusión y/o administre insulina
- Si es necesario, proporcionar suplementos de potasio por vía parenteral

Las soluciones intravenosas que contengan glucosa al 5 % deben administrarse con especial precaución a pacientes con intolerancia a la glucosa (como diabetes mellitus, insuficiencia renal o en presencia de sepsis, traumatismo o shock), desnutrición grave, deficiencia de tiamina, por ejemplo, en pacientes con alcoholismo (riesgo de acidosis láctica grave debido a la alteración del metabolismo oxidativo del piruvato) y accidente cerebrovascular isquémico o lesión cerebral traumática grave.

Problemas pediátricos relacionados con la glucemia

Los recién nacidos, especialmente los bebés prematuros y bebés con bajo peso al nacer, tienen un mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia o hiper glucemia. Por lo tanto, deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento con una solución intravenosa que contenga glucosa para asegurar un control glucémico adecuado (control de la concentración de glucosa en sangre) para evitar posibles reacciones adversas a largo plazo.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en pacientes tratados con IgIV. El síndrome generalmente comienza entre horas y 2 días después del tratamiento con IgIV.

Los exámenes del líquido cefalorraquídeo a menudo son positivos con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con mayor frecuencia en combinación con dosis altas (2 g/kg) de terapia con IgIV.

Los pacientes que presenten tales signos y síntomas deben someterse a un examen neurológico completo, incluido un examen LCR, para excluir otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV condujo a la remisión de la SMA en cuestión de días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento de inmunoglobulina de los glóbulos rojos in vivo; esto provoca una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en casos raros, hemólisis. Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos (RBC). Los receptores de IgIV deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de hemólisis. (Consulte sección 4.8.)

Neutropenia/Leucopenia

Se han notificado disminuciones transitorias en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, a veces graves, después del tratamiento con IgIV. Esto generalmente ocurre dentro de las primeras horas o días después de la administración de IgIV y se resuelve espontáneamente dentro de los 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (LPARI)

Ha habido varios informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, LPARI) en pacientes que reciben IgIV. LPARI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de LPARI generalmente se desarrollan durante o dentro de las primeras 6 horas después de una transfusión, a menudo dentro de 1 a 2 horas. Los receptores de IgIV deben ser monitoreados en busca de reacciones adversas pulmonares y la infusión debe detenerse inmediatamente en el caso de tales reacciones adversas. LPARI es una afección potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato en una unidad de cuidados intensivos.

Interrupción del examen serológico

Después de la administración de inmunoglobulina, la elevación transitoria de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente puede dar lugar a resultados falsos positivos de las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos, por ejemplo, A, B y D, puede interferir con ciertas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para la prevención de infecciones asociadas con el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y grupos de plasma, y métodos de fabricación efectivos para la inactivación y/o eliminación de virus. No obstante, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir por completo la posible transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos, el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora de que las inmunoglobulinas no transmiten el virus de la hepatitis A ni el virus del parvovirus B19. También se cree que el nivel de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto con cada administración de BLAUMUNO para establecer un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de virus vivos atenuados como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, se debe observar un intervalo de tiempo de 3 meses antes de que el paciente pueda ser vacunado con virus vivos atenuados. En el sarampión, la eficacia atenuada puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, los pacientes deben controlar su estado de anticuerpos antes de la vacunación contra el sarampión.

Fármacos que pueden aumentar el riesgo de hiponatremia

Los medicamentos que pueden reducir los niveles séricos de sodio pueden aumentar el riesgo de desarrollar hiponatremia después de una terapia de fluidos IV inadecuadamente balanceada en términos de volumen de fluidos y contenido de sodio (consulte las secciones 4.4, 4.6 y 4.8).

Se trata de fármacos que potencian el efecto de la vasopresina, como clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos, AINE, ciclofosfamida, desmopresina, oxitocina, vasopresina y terlipresina. Otros fármacos que aumentan el riesgo de hiponatremia son los diuréticos en general y anticonvulsivos como la oxcarbazepina.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Pacientes pediátricos

Las interacciones indicadas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad.

Embarazo

La seguridad de este fármaco para su uso en el embarazo humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados; por lo tanto, solo debe usarse con precaución en mujeres embarazadas y lactantes. Se ha demostrado que los productos IgIV atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulina muestra que no se esperan efectos nocivos en el curso del embarazo, en el feto y en el recién nacido.

Cuando se administra BLAUMUNO a mujeres embarazadas durante el trabajo de parto, especialmente cuando se administra en combinación con oxitocina, puede aumentar el riesgo de hiponatremia (consulte las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna. No se esperan reacciones adversas en recién nacidos/lactantes amamantados.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BLAUMUNO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse limitada por algunas de las reacciones adversas asociados con BLAUMUNO. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estos desaparezcan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos secundarios

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas humanas normales (en orden decreciente de frecuencia) incluyen (consulte también la sección 4.4):

- escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, dolor en las articulaciones, presión arterial baja y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles, particularmente en pacientes con el grupo sanguíneo A, B o AB y (rara vez) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (rara vez) una caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso si el paciente no ha presentado signos de hipersensibilidad a la administración anterior.
- (rara vez) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
- (muy raras) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de elevación de la creatinina sérica y/o aparición de insuficiencia renal aguda
- casos de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (LPARI).

La perfusión de líquidos intravenosos que contienen glucosa puede causar hiponatremia y encefalopatía hiponatrémica (consulte la sección 4.4). Se desconoce la frecuencia de aparición de hiponatremia y encefalopatía hiponatrémica.

Ensayos clínicos

En el estudio de inmunodeficiencia primaria (IDP) con BLAUMUNO 50 mg/ml, un paciente con hipogammaglobulinemia tuvo una reacción alérgica (erupción cutánea) similar a una reacción alérgica previa que ocurrió con el uso previo de otra IgIV. Se notificaron un total de 84 reacciones adversas en el estudio IDP, de las cuales 43 (51,1 %) estaban relacionadas con BLAUMUNO 50 mg/ml. La mayoría de estas reacciones adversas se consideraron leves.

En el estudio de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), se notificaron un total de 31 reacciones adversas en 12 pacientes, de las cuales 16 (51,6 %) posiblemente estaban relacionadas con BLAUMUNO 50 mg/ml; estos fueron informados por 9 pacientes. En general, se produjeron una o más reacciones adversas relacionadas con BLAUMUNO, en su mayoría de leves a moderadas, en 10/61 infusiones (16%). En todos los pacientes se observó una disminución de la hemoglobina en combinación con funciones hepáticas estables y niveles de haptoglobina. Se consideró que estos casos probablemente estaban relacionados con la hemodilución y no debido a la hemólisis resultante de las infusiones de BLAUMUNO.

En el estudio clínico realizado con BLAUMUNO 100 mg/ml en pacientes con IDP, se produjeron 33 reacciones adversas en 16 pacientes (69,6 %) durante el período de tratamiento. No hubo diferencias particulares en la frecuencia e incidencia por clasificación de órganos del sistema (SOC) de reacciones adversas entre el tratamiento con BLAUMUNO 50 mg/ml (período 1) y BLAUMUNO 100 mg/ml (períodos 2 a 5). Tres de las 33 reacciones adversas fueron evaluadas por el investigador como posiblemente relacionadas con BLAUMUNO 100 mg/ml. Estas reacciones adversas incluyeron tres casos de leucopenia ($< 4,0 \times 10^9/l$) después de la infusión de 100 mg/ml de BLAUMUNO en dos pacientes. Los

casos notificados de leucopenia fueron leves y sin síntomas clínicos.

Tabla de Reacciones Adversas

La siguiente tabla se basa en el sistema MedDRA (Clase de órganos y términos preferentes). Las frecuencias se evalúan según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada rango de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad.

Las frecuencias de las reacciones adversas obtenidas de la experiencia posterior a la comercialización con BLAUMUNO.

MedDRA- Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Efecto secundario	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia	Poco Común	Rara vez
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones hipersensibles *	Común	Poco Común
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	Poco Común	Rara vez
	Dolor de cabeza	Común	Poco Común
	Mareo	Poco Común	Rara vez
Enfermedades del corazón	Palpitaciones, taquicardia	Poco Común	Rara vez
Trastornos vasculares	Hipertensión, hipotensión	Poco Común	Rara vez
Trastornos respiratorios, trastornos torácicos y trastornos mediastínico	Disnea	Poco Común	Rara vez
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	Poco Común	Rara vez
	Naúsea	Común	Poco Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel (erupción, eritema, urticaria, prurito, ampollas, exfoliación)	Común	Poco Común
	Hiperhidrosis	Poco Común	Rara vez
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, dolor de cuello, mialgia	Común	A veces
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Malestar (fatiga, escalofríos, pirexia, enfermedad de tipo gripal)	Común	A veces

* Posible manifestación en pacientes con hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes, consulte la sección 4.4.

Para información de seguridad sobre agentes transmisibles, consulte la sección 4.4.

Pacientes pediátricos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. De esta forma, el balance entre beneficios y riesgos del medicamento puede ser monitoreado de forma

continua. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa al correo farmacovigilancia.pe@blau.com

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede dar lugar a una sobrecarga de líquidos e hiperviscosidad, especialmente en pacientes de riesgo, como ancianos o pacientes con función cardíaca o renal alterada (consulte la sección 4.4). En caso de una posible sobredosis, el tratamiento con BLAUMUNO debe interrumpirse inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas, humanos normales, para administración intravascular, código ATC: J06BA02

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

Inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG que se encuentran en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de una reserva de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de las subclases de IgG es muy similar a la del plasma humano natural. La dosificación adecuada de este medicamento puede restaurar los niveles anormalmente bajos de IgG a la normalidad.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de reemplazo no se ha dilucidado por completo.

Estudios clínicos

Se han realizado dos estudios prospectivos, no controlados y multicéntricos para evaluar la seguridad y eficacia de BLAUMUNO 50 mg/ml. Un total de 42 pacientes han estado expuestos al producto en ensayos clínicos; recibieron un total de 888 infusiones.

El estudio de inmunodeficiencia primaria (IDP) constaba de dos partes. La primera parte (seguimiento a corto plazo/parte A) constaba de 18 pacientes que fueron tratados durante seis meses. Los pacientes recibieron una dosis que oscilaba entre 150 y 400 mg/kg de peso corporal cada 1 a 5 semanas. Los 18 pacientes (158 infusiones) completaron esta parte del estudio. Posteriormente, los pacientes fueron invitados a participar en la parte B, un seguimiento a largo plazo de eficacia y seguridad, en el que se utilizó el mismo régimen de dosificación hasta que se permitió la comercialización de BLAUMUNO (3 años después del inicio de la parte B). Catorce (14) de 17 pacientes completaron el estudio (669 infusiones).

El estudio de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) consistió en 24 pacientes; 8 pacientes recibieron 1 g/kg durante 1 día, 9 pacientes recibieron 1 g/kg durante 2 días consecutivos y 7 pacientes recibieron 400 mg/kg durante 5 días consecutivos. Los pacientes fueron seguidos durante 14 días. Veintitrés (23) de los 24 pacientes completaron el estudio según el protocolo.

Para BLAUMUNO 100 mg/ml, se realizó un estudio prospectivo, no controlado y multicéntrico. El objetivo del estudio fue demostrar la bioequivalencia entre BLAUMUNO 50 mg/ml y BLAUMUNO 100 mg/ml. En este estudio, veintitrés pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria, ya estabilizados con el tratamiento con BLAUMUNO 50 mg/ml, fueron tratados con una infusión de BLAUMUNO 50 mg/ml según su régimen actual y luego con cuatro infusiones de BLAUMUNO 100 mg/ml. ml en el mismo intervalo de dosis y la misma dosis (en gramos) que su tratamiento habitual. El resultado de este estudio mostró que los productos son bioequivalentes.

Pacientes pediátricos

No existen diferencias teóricas u observadas en la acción de las inmunoglobulinas en niños en comparación con los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la inmunoglobulina humana normalmente está biodisponible fácil y completamente en el torrente sanguíneo del receptor. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular. Después de aproximadamente 3 a 5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

La inmunoglobulina humana normal tiene una vida media de aproximadamente 31 días. Esta vida media puede variar de paciente a paciente, especialmente en inmunodeficiencia primaria.

Los complejos IgG e IgG se descomponen en las células del sistema reticuloendotelial.

El perfil farmacocinético de BLAUIMUNO después de las infusiones es similar usando las concentraciones de dosis de 50 mg/ml y 100 mg/ml y la misma velocidad de infusión (ml/kg/u).

5.3 Datos del estudio preclínico de seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Por lo tanto, los estudios de toxicidad preclínica habituales en animales no son factibles debido a la sobrecarga de la circulación en los ensayos de toxicidad aguda e inducción de anticuerpos en los estudios de dosis repetidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa monohidrato. Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe administrarse simultáneamente, antes o después de la administración de sangre a través del mismo equipo de perfusión, ni debe mezclarse con otros medicamentos o con otros productos IgIV.

6.3 Duración

3 años.

Por motivos microbiológicos, el producto debe utilizarse inmediatamente después de perforar el tapón de goma. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. Por lo general, el producto abierto no se puede almacenar durante más de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la perforación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C). No almacenar en el congelador (no congelar). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Dentro de la vida útil, el producto se puede almacenar durante 6 meses a un máximo de 25 °C sin volver a refrigerar. Si no se usa durante ese período, debe desecharse. La fecha en que el producto se llevó a temperatura ambiente debe anotarse en el empaque.

6.5 Naturaleza y contenido del embalaje

20 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y sello.

50 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y sello.

100 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y sello.

200 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y sello.

400 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y sello.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras instrucciones

Antes de su uso, el producto debe llevarse a temperatura ambiente o corporal. La solución debe ser

transparente o ligeramente opalescente y debe ser incolora o de color amarillo pálido. No se deben utilizar soluciones turbias o que tengan un precipitado.

Para los pacientes que reciben grandes cantidades de BLAUMUNO, el contenido de varios viales también se puede transferir a una sola bolsa de etilvinilacetato (Clintec[®] EVA-zak voor parenterale voeding, Baxter, CE0123). Estas bolsas se pueden llenar con BLAUMUNO con un mínimo de 20% a un máximo de 80% del volumen total de la bolsa para bolsas de 500 ml y 1 l. Trabaje siempre según una técnica aséptica. Por motivos microbiológicos, la infusión debe iniciarse lo antes posible después de transferir BLAUMUNO a la bolsa de EVA, pero a más tardar 3 horas después de la transferencia.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MEDICA**

Fabricado por:

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Ámsterdam - Holanda

Importado por:

Blau Farmacéutica Perú S.A.C.
Lima, PERU

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024