

Inmunoglobulina Humana Normal para administración Intravenosa EP Solución al 5%
GLOBUCEL VF
(5g/100ml)

Fabricado de plasma humano plasma · Virus Filtrado
Solo para administración Intravenosa

Nombre Genérico

Inmunoglobulina Humana Normal para administración Intravenosa EP Solución al 5%

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Concentración Disponible 5%

Envase de 100 mL

Cada vial contiene:

Proteína Total..... 50g/L

Inmunoglobulina G..... $\geq 95\%$

Maltosa (como estabilizante)..... 100g/L

Contenido IgA..... $\leq 70\mu\text{g/ml}$

IgG subclase.....Distribución normal (IgG1: 60.73 a 71.20%, IgG2: 21.34 a 35.96%, IgG3: 1.32% a 3.41% y IgG4: 1.20% a 4.84%)

Agua para Inyecciónc.s.

FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

La solución de inmunoglobulina humana normal es solo para uso intravenoso (IGIV)

Se suministra como vial de 100 mL (5 g).

DATOS CLÍNICOS

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Las preparaciones de inmunoglobulina están indicadas en varias condiciones clínicas. Una lista aprobada de condiciones clínicas en las que se indica IGIV es la siguiente:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

Terapia de reemplazo para promover la inmunidad pasiva: los siguientes síndromes PID pueden tratarse con reemplazo intravenoso de IgG y se consideran bien establecidos:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencias combinadas graves

La IGIV puede ser preferida en pacientes que requieren un aumento inmediato o grande en las concentraciones de inmunoglobulina intravascular, en pacientes con masa muscular pequeña y en pacientes con tendencias hemorrágicas en quienes las inyecciones intramusculares (IM) están contraindicadas.

Síndromes de Inmunodeficiencia Secundaria (IDS)

IgG también se puede utilizar como terapia de reemplazo en:

- Hipogammaglobulinemia secundaria en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B o mieloma múltiple (MM) con infecciones recurrentes.
- Infección pediátrica por VIH-I que tienen infecciones bacterianas: los bebés y niños infectados por el VIH con hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) deben recibir IGIV (400 mg/kg una vez cada 2 a 4 semanas) para prevenir infecciones bacterianas graves.

Síndrome de Kawasaki

IGIV se usa junto con la terapia con aspirina para el tratamiento inicial de la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

Aproximadamente $\geq 10\%$ de los pacientes con enfermedad de Kawasaki no responden al tratamiento inicial con IGIV y aspirina y tienen fiebre persistente o fiebre recurrente después de un período inicial sin fiebre. Para estos

pacientes, por lo general se recomienda el retratamiento con IGIV (dentro de las 24 a 48 horas de fiebre persistente o recrudescente) y la terapia continua con aspirina.

Púrpura trombocitopénica idiopática

La IGIV está indicada para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática aguda o crónica (p. ej., >6 meses de duración).

Trasplante alogénico de médula ósea (BMT)

En adultos y niños que se someten a BMT, la IGIV se puede usar para disminuir el riesgo de infecciones (p. ej., septicemia), neumonía intersticial de etiologías infecciosas o idiopáticas y enfermedad aguda de injerto contra huésped.

Síndrome de Guillain-Barré

La IGIV iniciada dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas parece ser tan efectiva como el intercambio de plasma.

Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC)

La IGIV se puede usar para el tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica para mejorar la discapacidad y el deterioro neuromuscular y como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intravenoso.

- El líquido IGIV debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No lo use si se observa turbidez y/o decoloración.
- La IGIV líquida no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse simultáneamente con otros preparados intravenosos en el mismo equipo de perfusión. No mezclar con productos de inmunoglobulina intravenosa de otros fabricantes.
- La IGIV líquida debe estar a temperatura ambiente durante la administración. Cualquier botella que haya sido abierta debe usarse con prontitud. Los frascos parcialmente usados deben desecharse ya que este medicamento no contiene conservantes.
- Antes de iniciar la perfusión de IGIV, asegúrese de que los pacientes no tengan depleción de volumen y estén adecuadamente hidratados.
- Individualice la velocidad de perfusión según la preparación y los requisitos individuales del paciente.
- En general, en pacientes que reciben dosis iniciales de IGIV o que cambian de una preparación de IVIG a otra, inicie la velocidad de perfusión en el extremo inferior del rango recomendado y aumente hasta la velocidad máxima recomendada solo después de que el paciente haya tolerado varias infusiones a una velocidad de infusión intermedia.
- Si ocurre una reacción adversa durante la infusión de IGIV, disminuya la velocidad de perfusión o detenga la infusión hasta que la reacción desaparezca.
- No administrar por perfusión IV rápida en pacientes con o en riesgo de disfunción renal o eventos trombóticos.
- Se deben identificar factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o mayor de 65 años.
- Asegúrese de que los pacientes no tengan depleción de volumen antes del inicio de la perfusión de IVIG. Se debe observar a los pacientes durante al menos 20 minutos después de la administración.
- Velocidad de perfusión: 0,01 – 0,02 ml/kg/min, durante los primeros 30 minutos preferiblemente con bomba de perfusión; aumente hasta un máximo de 0,07 ml/kg/min, si no se observan reacciones adversas.
- Independientemente del grupo sanguíneo, se puede transferir a todos los destinatarios.

Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria

Dado que existen diferencias significativas en la vida media de la IgG entre los pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias, la frecuencia y la cantidad de terapia con inmunoglobulinas pueden variar de un paciente a otro.

La cantidad adecuada puede determinarse monitoreando la respuesta clínica. El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 4 - 6 g/L. La dosis de IGIV líquida para terapia de reemplazo en enfermedades de inmunodeficiencia humoral primaria es de 300 a 600 mg/kg de peso corporal (6-12 mL/kg) administrada cada 3 a 4 semanas. La dosis se puede ajustar con el

tiempo para lograr los niveles mínimos deseados y las respuestas clínicas. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para que se produzca el equilibrio.

| Tasa de administración de IVIG 5% | mg/kg/min (mg/kg/hora) | mL/kg/min |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|
| Primeros 30 min | 0.5 (30) | 0.01 |
| Próximos 30 min | 1.0 (60) | 0.02 |
| Próximos 30 min | 2.0 (120) | 0.04 |
| Maximo | < 3.33 (<200) | <0.07 |

Se recomienda que la IGIV líquida se infunda inicialmente a las tasas de perfusión que se indican a continuación, al menos hasta que el médico tenga la experiencia adecuada con un paciente determinado.

Para los pacientes que se considere que corren el riesgo de desarrollar disfunción renal o eventos tromboembólicos, administre IGIV líquida a la velocidad de infusión mínima practicable, que no exceda los 0,07 ml/kg (3,3 mg/kg)/minuto (200 mg/kg/hora). Sin embargo, hasta la fecha no hay datos disponibles para identificar la dosis, la concentración y la velocidad de infusión máximas seguras en pacientes con riesgo de disfunción renal. Asegúrese de que los pacientes con insuficiencia renal preexistente no tengan depleción de volumen; discontinuar IGIV si la función renal se deteriora.

Enfermedad de Kawasaki

Para el tratamiento inicial de la fase aguda, la AHA, la AAP y la ACCP recomiendan una dosis única de 2 g/kg de IVIG administrada junto con aspirina (80 a 100 mg/kg al día hasta por 14 días, luego 1 a 5 mg/kg una vez al día durante 6 a 8 semanas); iniciar lo antes posible (óptimamente dentro de los 7 a 10 días del inicio de la enfermedad). Si no hay respuesta (es decir, la fiebre persiste o reaparece ≥ 36 horas después de la dosis inicial de IVIG), se recomienda repetir el tratamiento con otra dosis única de 2 g/kg de IVIG (administrada dentro de las 24 a 48 horas de fiebre persistente o recrudesciente) y continuar la terapia con aspirina.

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Para la terapia de inducción, la dosis habitual es de 200-400 mg/kg una vez al día durante 5 días consecutivos. En la PTI infantil aguda, si la respuesta inicial del recuento de plaquetas a las 2 primeras dosis es adecuada (30 000 a 50 000/mm³), suspenda el tratamiento después del segundo día del régimen de 5 días. Para el tratamiento de la PTI crónica, si el recuento de plaquetas desciende a <30 000/mm³ y/o se manifiesta un sangrado clínicamente importante después de la terapia de inducción inicial, administre 400 mg/kg como una perfusión única de mantenimiento. Si no se produce una respuesta adecuada, aumente la dosis de mantenimiento a 800-1000 mg/kg administrada como una perfusión única.

Prevención de infecciones graves en personas con VIH

Lactantes y niños con hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dL): ACIP, AAP, CDC, NIH y otros expertos recomiendan 400 mg/kg de IGIV una vez cada 2 a 4 semanas.

Síndrome de Guillain-Barré

La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) y otros recomiendan 0,4 g/kg al día durante 5 días. Los regímenes de dosificación que se dan a continuación son pautas generales. El régimen de dosis real se decidirá en base a la decisión del médico sobre la condición clínica del paciente.

Tabla: recomendación de dosificación para inmunoglobulina humana intravenosa

| Indicación | Dosis |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria | Dosis inicial: 0,3 - 0,6 g/kg seguidas cada 3 -4 semanas ajustadas para lograr la concentración sérica mínima de IgG y la respuesta clínica deseadas. |
| Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia secundaria | 0,2 - 0,4 g/kg, cada 3 - 4 semanas ajustado para lograr la concentración sérica mínima de IgG y la respuesta clínica deseadas |
| síndrome de Kawasaki | 2 g/kg en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico o 1,6 - 2 g/kg en varias dosis durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Púrpura trombocitopénica idiopática | 0,2-0,4 g/kg durante 5 días o 0,8-1 g/kg el día 1, posiblemente repetido una vez en tres días. |
| Leucemia linfocítica crónica de células B | La dosis recomendada es de 0,4 g/kg cada 3 - 4 semanas. |
| Infección pediátrica por VIH-I | 0,2 – 0,4 g/kg cada 2 – 4 semanas. |
| Trasplante alogénico de médula ósea: (1) Tratamiento de la infección y profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (2) Falta persistente de producción de anticuerpos | 0,5 g/kg cada semana desde el día -7 hasta tres meses después del trasplante. Individualice la dosis para mantener concentraciones séricas mínimas de IgG superiores a 400–500 mg/dL; controle las concentraciones séricas mínimas de IgG aproximadamente cada 2 semanas. 0,5 g/kg cada mes hasta que los niveles de anticuerpos vuelvan a la normalidad. |
| Síndrome de Guillain-Barré | 0,4 g/kg/día durante 5 días |
| Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica | Dosis de carga inicial de 2 g/kg (40 ml/kg) administrada en dosis divididas durante 2 a 4 días consecutivos. Perfusión de mantenimiento de 1 g/kg (20 ml/kg) administrada durante 1 día o dividida en dos dosis de 0,5 g/kg (10 ml/kg) administrada en 2 días consecutivos, cada tres semanas. |

USO EN POBLACIÓN ESPECIAL

Embarazo

US-FDA Embarazo categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Tampoco se sabe si la inmunoglobulina intravenosa puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. Existe la posibilidad de infección por parvovirus B19 debido a la administración de este medicamento. En caso de infección, pueden ocurrir trastornos fetales como aborto, hidropesía fetal y muerte fetal. La inmunoglobulina intravenosa debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

La inmunoglobulina intravenosa no ha sido evaluada en madres lactantes.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la inmunoglobulina intravenosa en niños menores de 2 años. La inmunoglobulina intravenosa se evaluó en 11 sujetos pediátricos (rango de edad de 6 a 16 años). Aquí no se observaron diferencias obvias entre adultos y sujetos pediátricos con respecto a la farmacocinética, la eficacia y la seguridad. No fueron necesarios requisitos de dosis específicos pediátricos para alcanzar los niveles séricos de IgG deseados.

Uso geriátrico

Los pacientes mayores de 65 años pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ciertas reacciones adversas, como eventos tromboembólicos e insuficiencia renal aguda (consulte Advertencias y precauciones). En el ensayo clínico solo se incluyeron 4 pacientes geriátricos (> 65 años), un número insuficiente para determinar si los pacientes geriátricos responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En estos 4 pacientes no se observó ningún problema en particular.

CONTRAINDICACIONES

La IGIV está contraindicada en personas que hayan tenido reacciones anafilácticas o sistémicas graves a la inmunoglobulina o a cualquiera de los ingredientes de la formulación. La epinefrina debe estar disponible para el tratamiento inmediato de una reacción anafiláctica si ocurre. IVIG está contraindicado en personas con deficiencia selectiva de IgA o deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA, ya que estas personas pueden tener anticuerpos contra IgA (o desarrollar anticuerpos después de la administración de IVIG) u otros productos sanguíneos que contengan IgA.

Reacción de hipersensibilidad aguda al maíz; este producto contiene maltosa derivada del maíz.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

La solución de inmunoglobulina humana normal es una preparación de inmunoglobulina derivada de plasma humano.

Lleve el medicamento a temperatura ambiente o corporal antes de usarlo.

Sensibilidad

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, se informaron raramente después de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), inmunoglobulina intramuscular (IGIM) o inmunoglobulina subcutánea (IGSC). La epinefrina y los antihistamínicos deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra anafilaxia o una reacción anafilactoide. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, suspenda la inmunoglobulina inmediatamente e instituya la terapia apropiada según se indica. Los pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilactoides cuando se les administra IGIV (Ver CONTRAINDICACIONES). Los pacientes que se sabe que tienen alergias al maíz deben evitar el uso de IGIV (Ver CONTRAINDICACIONES)

Reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de reacciones que incluyen fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos con la infusión IV. Estas reacciones generalmente aparecen de 30 minutos a 1 hora después del inicio de la perfusión e incluyen enrojecimiento de la cara, opresión en el pecho, escalofríos, fiebre, mareos, náuseas, vómitos, diaforesis e hipotensión o hipertensión. Vigile de cerca las reacciones adversas a lo largo de la infusión, ya que estas reacciones rara vez pueden provocar un shock.

La solución de inmunoglobulina humana normal puede causar una caída abrupta de la PA y manifestaciones clínicas de anafilaxia, que parecen estar relacionadas con la velocidad de infusión; no exceda la tasa de perfusión recomendada. Si se produce enrojecimiento, cambios en la presión arterial o el pulso, u otras reacciones a la infusión, ralentice o detenga temporalmente la perfusión. En algunos casos, cuando los síntomas desaparecen rápidamente, la infusión puede reanudarse a un ritmo que sea cómodo para el paciente. Detenga la perfusión inmediatamente si se presenta anafilaxia u otras reacciones graves.

Insuficiencia renal aguda

Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefrosis osmótica y muerte informada en pacientes que recibieron inmunoglobulina. Los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda incluyen aquellos con cualquier grado de insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sepsis o paraproteïnemia; aquellos que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes; y/o mayores de 65 años. Para minimizar el riesgo de insuficiencia renal aguda, asegúrese de que los pacientes no tengan depleción de volumen y estén adecuadamente hidratados antes de la administración de IGIV. Utilice siempre la dosis efectiva más baja a la concentración mínima disponible y a la velocidad de perfusión mínima practicable, especialmente en pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda. Evalúe la producción de orina y la función renal, incluido el nitrógeno ureico en sangre (BUN)/creatinina sérica, antes y en intervalos apropiados durante la terapia con IGIV, especialmente en pacientes considerados con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda. Si se produce disfunción renal, considere suspender la terapia con inmunoglobulina.

Riesgo de agentes transmisibles en preparaciones derivadas de plasma

Debido a que las preparaciones de inmunoglobulina se preparan a partir de plasma humano combinado, pueden conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, incluidos los agentes causantes de la hepatitis viral y la infección por VIH, y teóricamente pueden conllevar el riesgo de transmitir el agente causante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) o variante de la ECJ (ECJv).

El riesgo de transmisión de virus transmitidos por la sangre reconocidos se considera bajo porque los donantes de plasma son sometidos a pruebas para detectar ciertos virus (VHB, VHC, VIH) y los procedimientos de reducción/inactivación viral utilizados en la producción de inmunoglobulinas reducen el riesgo de transmisión. A pesar de procedimientos tan estrictos, aún persiste el riesgo de transmisión.

Dado que ningún método de purificación ha demostrado ser totalmente eficaz para eliminar el riesgo de infectividad vírica de los preparados derivados del plasma y que pueden aparecer nuevos virus transmitidos por la sangre u otros agentes patógenos que no puedan ser inactivados por el proceso de fabricación o los diversos procedimientos de tratamiento utilizados, sopesese cuidadosamente el riesgo de transmisión de patógenos frente a los beneficios del tratamiento con inmunoglobulina.

Notificar al fabricante todas las infecciones que se piense que pueden haber sido transmitidas por preparados de inmunoglobulina.

Efectos trombóticos

Eventos trombóticos (por ejemplo, dolor torácico, IM, ICC, infarto cerebral, encefalopatía isquémica, dolor de cabeza severo que requiere hospitalización, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis venosa periférica), incluyendo algunas muertes, reportados en pacientes que reciben IGIV. Las alteraciones de la reología sanguínea inducidas por la IGIV (por ejemplo, activación plaquetaria, aumento de la viscosidad sanguínea) y los efectos hipertensivos relacionados con la infusión parecen contribuir al desarrollo de complicaciones trombóticas. Los pacientes con antecedentes de aterosclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, alteración del gasto cardíaco, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, trastornos de la coagulación o hipercoagulabilidad (p. ej., factor V Leiden), periodos prolongados de inmovilización, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, trastorno trombótico adquirido o hereditario, acontecimiento trombótico o tromboembólico previo, o hiperviscosidad conocida o sospechada, y/o las personas que reciben productos que contienen estrógenos pueden tener un mayor riesgo. Sopesar los riesgos y beneficios potenciales de la inmunoglobulina frente a los de las terapias alternativas en todos los pacientes en los que se esté considerando la inmunoglobulina.

Antes del tratamiento con inmunoglobulina, evalúe cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgo trombótico (por ejemplo, aquellos con edad avanzada, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, EAC, diabetes mellitus, niveles séricos elevados de una proteína monoclonal, antecedentes de inmovilización prolongada [por ejemplo, encamados] y/o antecedentes de episodios trombóticos).

Debido al potencial aumento del riesgo de trombosis, considerar la evaluación basal de la viscosidad sanguínea en pacientes con riesgo de hiperviscosidad (por ejemplo, aquellos con crioglobulinas, quilomicronemia en ayunas/triglicéridos marcadamente elevados o gammopatías monoclonales).

Hemólisis

La IGIV y la inmunoglobulina subcutánea pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los GR con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina directa positiva y, raramente, hemólisis. Vigilar la aparición de signos y síntomas clínicos de hemólisis (por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, hinchazón, fatiga, dificultad respiratoria, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina de color oscuro) y, si es necesario, realizar pruebas de laboratorio confirmatorias. Si está indicada una transfusión de sangre para un paciente que ha desarrollado hemólisis con anemia clínicamente comprometida después de recibir inmunoglobulina, debe realizarse una prueba cruzada adecuada para evitar exacerbar la hemólisis en curso.

La anemia hemolítica también puede desarrollarse después del tratamiento con inmunoglobulina debido a un mayor secuestro de glóbulos rojos y/o destrucción intravascular de glóbulos rojos.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Se ha descrito lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (edema pulmonar no cardiogénico) en pacientes que reciben IGIV. Típicamente ocurre entre 1 y 6 horas después de la infusión y se caracteriza por dificultad respiratoria grave, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Monitorizar a los pacientes que reciben solución de inmunoglobulina humana normal para detectar reacciones pulmonares adversas. Si se sospecha una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, realizar las pruebas apropiadas para detectar la presencia de anticuerpos antineutrófilos y anticuerpos antiantígeno leucocitario humano (HLA) tanto en el suero del producto como en el del paciente. Tratar mediante oxigenoterapia con soporte ventilatorio adecuado.

Síndrome de meningitis aséptica

Síndrome de meningitis aséptica notificado con poca frecuencia en pacientes que reciben inmunoglobulina, especialmente a dosis altas (por ejemplo, >1 g/kg) y/o mediante infusión intravenosa rápida, lo que raramente debería ser posible con la solución de inmunoglobulina humana normal. Los síntomas (por ejemplo, dolor de cabeza intenso, rigidez nuchal, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos oculares dolorosos, náuseas, vómitos) pueden aparecer entre varias horas y 2 días después de la administración.

Hiperproteinemia, aumento de la viscosidad e hiponatremia

Puede producirse hiperproteinemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia en pacientes que reciben IGIV. Es probable que la hiponatremia sea pseudohiponatremia, como lo demuestra la disminución de la osmolaridad sérica calculada o la elevación de la brecha osmolar.

Si se produce hiponatremia, es fundamental distinguir la hiponatremia verdadera de la pseudohiponatremia. El tratamiento dirigido a disminuir el agua libre en suero en pacientes con pseudohiponatremia puede conducir a una depleción de volumen, un mayor aumento de la viscosidad del suero, y puede predisponer a eventos tromboembólicos.

Sobredosis de volumen

Los regímenes de IGIV de dosis altas (1 g/kg diario durante 1-2 días) utilizados para el tratamiento de la PTI crónica no se recomiendan en individuos con volúmenes de líquido expandidos o cuando el volumen de líquido puede ser una preocupación.

Pruebas de glucosa en sangre

Los preparados de IGIV que contienen maltosa pueden causar resultados falsamente elevados en las determinaciones de glucosa en sangre con pruebas que utilizan métodos inespecíficos basados en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o glucosa-tinte oxidoreductasa. Esto ha dado lugar a la administración inadecuada de insulina, lo que ha provocado hipoglucemias potencialmente mortales. Además, los casos de hipoglucemia verdadera pueden quedar sin tratar si el estado hipoglucémico queda enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas. Por consiguiente, al administrar IGIV, la medición de la glucosa en sangre debe realizarse con un método específico para la glucosa. La información del producto del sistema de medición de glucosa en sangre, incluyendo la de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para su uso con productos parenterales que contienen maltosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han evaluado las mezclas de inmunoglobulina intravenosa con otros medicamentos y soluciones intravenosas. Se recomienda que la solución de inmunoglobulina intravenosa se administre separada de otros fármacos o medicamentos que pueda estar recibiendo el paciente. El producto no debe mezclarse con IGIV de otros fabricantes.

La línea de infusión puede lavarse antes y después de la administración de inmunoglobulina intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5% en agua. Varios anticuerpos transferidos pasivamente en los preparados de inmunoglobulina pueden confundir los resultados de las pruebas serológicas.

Los anticuerpos de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) pueden interferir con la respuesta a las vacunas víricas vivas, incluidas la vacuna viva contra el virus del sarampión, las paperas y la rubéola (SPR) y la vacuna viva contra el virus de la varicela. No hay evidencia de interferencia con la respuesta inmune a la vacuna viva intranasal contra el virus de la gripe, la vacuna viva contra el virus de la fiebre amarilla, la vacuna viva oral contra la fiebre tifoidea, la vacuna viva oral contra el rotavirus, la vacuna viva contra el zoster o la vacuna viva oral contra el poliovirus. Sin embargo, se debe tener precaución durante el uso de estas vacunas y los médicos deben seguir la información de prescripción de la vacuna respectiva. Debe informarse a los médicos de la terapia reciente con IGIV, de modo que la administración de vacunas víricas vivas, si está indicada, pueda retrasarse adecuadamente 3 o más meses desde el momento de la administración de la IGIV. En el caso del sarampión, esta alteración puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión deben someterse a un control del estado de sus anticuerpos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se conocen datos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes pueden experimentar efectos, como mareos o náuseas, durante el tratamiento con Solución de inmunoglobulina humana normal que podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si esto ocurre, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

EFFECTOS INDESEABLES

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en $\geq 5\%$ de los sujetos de ensayos clínicos que se produjeron durante o en las 48 horas siguientes a una perfusión fueron cefalea, náuseas, escalofríos, astenia (fatiga), pirexia, dolor abdominal superior, diarrea, dolor de espalda, hiperhidrosis y rubor. En la vigilancia postcomercialización, las reacciones adversas graves notificadas con inmunoglobulina intravenosa fueron anafilaxia, insuficiencia

renal aguda, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, meningitis aséptica, hemólisis aguda y TRALI. Se han observado raros casos de reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo).

Ciertas reacciones medicamentosas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. A continuación, se enumeran las posibles reacciones adversas con la solución de inmunoglobulina humana normal. Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los productos de IGIV. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con los productos IGIV:

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, leucopenia, hemólisis. |
| Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, edema facial |
| Trastornos metabólicos y nutricionales: Sobrecarga de líquidos |
| Trastornos psiquiátricos: Agitación |
| Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, accidente cerebrovascular, meningitis aséptica, migraña, mareo, parestesia, coma, pérdida de conciencia, convulsiones, temblores. |
| Trastornos cardíacos: Infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones, parada cardíaca, tromboembolismo |
| Trastornos vasculares: Hipotensión, trombosis, insuficiencia circulatoria periférica, hipertensión, colapso vascular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, tos, apnea, síndrome de distrés respiratorio agudo. |
| Respiratorio Agudo (SDRA), Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión (LPTRA), cianosis, hipoxemia. |
| Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfunción hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eczema, urticaria, erupción cutánea, erupción eritematosa, dermatitis, prurito, alopecia Síndrome de Steven-Johnson, epidermólisis, eritema multiforme, dermatitis bullosa |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidad |
| Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: Fatiga, reacción en el lugar de inyección, pirexia, escalofríos, dolor torácico, sofoco, rubor, hiperhidrosis, malestar general. |
| Investigaciones: Enzimas hepáticas aumentadas, glucosa en sangre falsamente positiva |

SOBREDOSIS

Es muy poco probable que se produzca una sobredosis, ya que la solución de inmunoglobulina humana normal suele administrarse bajo supervisión médica. La sobredosis de solución de inmunoglobulina humana normal puede provocar una sobrecarga de líquidos y un aumento del espesor de la sangre (hiperviscosidad), especialmente en pacientes de riesgo, incluidos pacientes de edad avanzada o con deterioro de la función renal. En caso de sobredosis, debe interrumpirse la perfusión y se sugiere supervisión médica junto con tratamiento sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

Solución de inmunoglobulina humana normal con títulos muy altos de anticuerpos contra los agentes infecciosos. Proporciona inmunidad pasiva para la prevención y el tratamiento de las infecciones. El mecanismo de acción no se ha dilucidado completamente.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La IGIV, inmunoglobulina humana intravenosa, proporciona un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonicos y neutralizantes frente a una amplia variedad de agentes bacterianos y víricos que reflejan la actividad IgG encontrada en la población donante. Tiene una distribución de subclases de IgG similar a la del plasma humano nativo. Los anticuerpos IgG contenidos en la IGIV proporcionan inmunidad pasiva al aumentar el título de

anticuerpos y el potencial de reacción antígeno-anticuerpo de un individuo y previenen o modifican ciertas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles.

Dosis adecuadas de IGIV pueden restablecer el nivel anormalmente bajo de IgG al rango normal. El papel de estos anticuerpos y el mecanismo de acción de las IgG en diferentes enfermedades no se han dilucidado completamente.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los niveles máximos de IgG se alcanzan inmediatamente después de la infusión de IGIV en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. Tras la infusión, los productos de IGIV muestran una curva de decaimiento bifásica. La fase inicial (α) se caracteriza por un pico de IgG sérica inmediatamente después de la infusión y va seguida de un rápido decaimiento debido al equilibrio entre los compartimentos plasmático y extravascular hasta que aproximadamente la mitad se reparte en el espacio extravascular. Después de aproximadamente 3-5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra y extravasculares. La segunda fase (β) se caracteriza por una velocidad de descomposición más lenta y constante. Como clase, la IgG sobrevive más tiempo in vivo que otras proteínas séricas. Los niveles máximos de IgG se alcanzan en los 30 minutos siguientes a una infusión intravenosa de IGIV.

La semivida de la IgG en individuos con concentraciones séricas normales de IgG es de unos 18-25 días, mientras que es de 12-45 días en pacientes con inmunodeficiencias. Sin embargo, la semivida de la IgG puede variar considerablemente de una persona a otra. En particular, se ha observado que las concentraciones séricas elevadas de IgG y el hipermetabolismo asociado a la fiebre y las infecciones coinciden con una semivida más corta de la IgG. La IgG y los complejos de IgG se descomponen en las células del sistema reticuloendotelial.

PROPIEDADES NO CLÍNICAS

TOXICOLOGÍA O FARMACOLOGÍA ANIMAL

Al tratarse de proteínas derivadas del plasma humano, las pruebas de seguridad en animales no son especialmente relevantes para correlacionar la seguridad de uso en el hombre. Además, como estas proteínas plasmáticas humanas son más inmunógenas para los animales que para el hombre, la fiabilidad y la productividad de los ensayos preclínicos disminuyen aún más.

En los animales, los ensayos de toxicidad con dosis únicas son poco pertinentes y no permiten evaluar las dosis tóxicas y letales ni la relación dosis-efecto. Los ensayos de toxicidad a dosis repetidas son poco prácticos debido al desarrollo de anticuerpos contra proteínas heterogéneas en modelos animales.

DESCRIPCIÓN

La Inmunoglobulina Humana Normal para Uso Intravenoso (IGIV) es una preparación estéril y tratada con disolvente-detergente (S/D) de Inmunoglobulina G (IgG) altamente purificada destinada a uso intravenoso. Se prepara a partir de grandes reservas de plasma humano obtenido de donantes sanos. La IGIV se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva aumentando el título de anticuerpos de un individuo y el potencial de reacción antígeno-anticuerpo. La IGIV también ayuda a prevenir o modificar ciertas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles.

SEGURIDAD DEL PRODUCTO

El plasma sanguíneo recogido que se utiliza en la fabricación de IGIV se somete a pruebas de detección de las enfermedades infecciosas obligatorias. Sólo cuando se declara negativo al HBsAg, a los anticuerpos contra el VIH I y II, al ARN del VHC y a los anticuerpos contra el VHC, se utiliza el plasma para su procesamiento.

El procedimiento de fabricación incorpora dos pasos ortogonales dedicados a la eliminación de virus que garantizan la seguridad viral del producto. Esto incluye el tratamiento con detergente disolvente y la filtración retentiva de virus. El uso de un filtro retentivo de virus de 20 nm proporciona seguridad adicional frente a virus envueltos y no envueltos. El proceso de fabricación de Globucel VF muestra una reducción e inactivación virales significativas, demostradas por el estudio de validación de virus. La tabla siguiente muestra la capacidad de eliminación del virus en dos etapas durante la fabricación de Globucel VF, expresada como factor de reducción \log_{10} medio (LRF).

| Proceso | factor de reducción \log_{10} medio | | | | |
|-----------------|---------------------------------------|-------------|-------------|------|------|
| | BVDV | HIV-1 | PRV | HAV | PPV |
| Tratamiento S/D | 5.41 | ≥ 4.07 | ≥ 3.19 | n.a. | n.a. |

TRADUCCIÓN

| | | | | | |
|--------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|
| filtración de virus (20N) | ≥5.01 | ≥4.11 | ≥3.42 | ≥5.18 | 6.01 |
| factor de reducción acumulado mínimo/medio | ≥10.42 | ≥8.18 | ≥7.01 | ≥5.18 | 6.01 |

VDVB: Virus de la diarrea vírica bovina, un modelo para, por ejemplo, el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus del Nilo Occidental (VNO);

VIH-1: Virus de la Inmunodeficiencia Humana - 1, un modelo para el VIH-1 y el VIH-2;

PRV: Pseudorabies Virus, un modelo para los grandes ADNvirus envueltos (por ejemplo, el virus del herpes);

VHA: Virus de la hepatitis (VHA);

PPV: Parvovirus porcino, un modelo para el Parvovirus humano B19;

n. a.: no aplicable.

Tras la fabricación, el producto se somete a las pruebas especificadas, que también indican que el producto no es reactivo a virus como el VIH, el HBsAg o el VHC. Se han aplicado múltiples pasos para garantizar la seguridad del producto; existe una probabilidad muy remota de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en estos productos, como los nuevos virus emergentes y la teórica ECJ (enfermedad de Creutzfeldt Jakob). Los parámetros del proceso, las caracterizaciones y la calidad del producto final se diseñan de forma que cumplan los requisitos reglamentarios. Los registros de los donantes de sangre cuyo plasma se ha utilizado para la fabricación de este producto se han mantenido de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables en el lugar de origen.

Abreviaturas: IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; HBsAg: Antígeno de superficie de la hepatitis B.

PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

INCOMPATIBILIDADES

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

VIDA UTIL

Tres años a partir de la fecha de fabricación. No utilizar después de la fecha de caducidad

INFORMACIÓN SOBRE EL ENVASE

Envase y cierre: Vial de vidrio transparente USP Tipo-I con tapón de goma de bromobutilo.

IGIV se presenta como solución al 5% que contiene 5 g de Inmunoglobulina Humana Normal por 100 ml para administración intravenosa.

INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Almacenar entre +2°C y +8°C.

Los viales parcialmente usados deben desecharse.

No congelar.

Antes de usar, inspeccionar visualmente el medicamento. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. No utilizar si la solución está turbia o tiene depósitos.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Fabricado y comercializado por:

INTAS PHARMACEUTICALS LTD

Plot N° 496/1/A&B, Autopista Sarkhej-Bavla,

Village: Matoda, Taluka: Sanand,

Ahmedabad-382213, Gujarat. (INDIA)

DETALLES DEL PERMISO

Número de licencia de fabricación: G/28E/1

Notificar sospecha de reacción adversa en: Hemofluidsafety@intaspharma.com

FECHA DE PREPARACIÓN: 29-Sep-2021