

Solo para uso de un médico registrado.

Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa EP 5 %, solución
GLOBUCEL VF
(5g/100ml)

Fabricado a partir de plasma humano · Filtrado de virus
Solo para uso intravenoso

NOMBRE GENÉRICO

Inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa EP 5 %, solución

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Concentración Disponible 5%

Tamaño del envase 100 ml

Cada vial contiene:

Proteína Total	50 g/L
Inmunoglobulina G	≥ 95%
Maltosa (como estabilizador)	100 g/L
Contenido de IgA	≤70 µg/ml
Subclase IgG	Distribución normal (IgG1: 60,73 a 71,20%, IgG2: 21,34 a 35,96%, IgG3: 1,32 % a 3,41 % e IgG4: 1,20 % a 4,84 %)
Agua para Inyección	c.s.p.

FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

La solución de **inmunoglobulina humana normal** es solo para uso intravenoso (I.V.).
Se suministra en viales 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 IVIG es la siguiente:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID)

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 X
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencias combinadas graves

La IVIG 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 (SID)

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 lactantes y niños infectados por el VIH con hipogammaglobulinemia (IgG <400 g/dL) deben recibir IVIG (400 mg/kg una vez cada 2 a 4 semanas) para prevenir infecciones bacterianas graves.

Síndrome de Kawasaki

IVIG 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 IVIG 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 IVIG (dentro de las 24 a 48 horas de fiebre persistente o recrudesciente) y la terapia continua con aspirina.

Púrpura trombocitopénica idiopática

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

Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP)

La IVIG 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.

- La IVIG líquida 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 IVIG 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 IVIG 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 infusión de IVIG, asegúrese de que los pacientes no tengan depleción de volumen y estén adecuadamente hidratados.
- Individualice la velocidad de infusión según la preparación y los requisitos individuales del paciente.
- En general, en pacientes que reciben dosis iniciales de IVIG o que cambian de una preparación de IVIG a otra, inicie la velocidad de infusión 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 IVIG, disminuya la velocidad de infusión o detenga la infusión hasta que la reacción desaparezca.
- No administrar por infusión 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 infusión de IVIG. Se debe observar a los pacientes durante al menos 20 minutos después de la administración.
- Tasa de infusión: 0,01 – 0,02 ml/kg/min, durante los primeros 30 minutos preferiblemente con bomba de infusión; aumente hasta un máximo de 0,07 ml/kg/min, si no se observan reacciones adversas.
- Independientemente del grupo sanguíneo, puede transferirse a todos los receptores.

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 IVIG 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 minutos	0.5 (30)	0.01
Próximos 30 minutos	1.0 (60)	0.02
Próximos 30 minutos	2.0 (120)	0.04
Máximo	< 3.33 (<200)	<0.07

Se recomienda que la IVIG líquida se infunda inicialmente a las tasas de infusión 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 IVIG 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 IVIG 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 durante un máximo de 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), 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 se recomienda 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 (30 000-50 000/mm³), suspenda la terapia después del segundo día del régimen de 5 días. Para el tratamiento de la PTI crónica, si el recuento de plaquetas disminuye 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 infusión única de mantenimiento. Si no se produce una respuesta adecuada, aumente la dosis de mantenimiento a 800-1000 mg/kg administrada como una infusión 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 IVIG 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 seguidos cada 3 - 4 semanas ajustados 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. Persistente falta 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. Infusión 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) administrado en 2 días consecutivos, cada tres semanas.

USO EN POBLACIÓN ESPECIAL

Embarazo

Categoría C del embarazo de la FDA de los EE. UU.

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 IVIG 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 (IVIG), inmunoglobulina intramuscular (IMIG) o inmunoglobulina subcutánea (SCIG). 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 IVIG (Ver CONTRAINDICACIONES). Los

pacientes que se sabe que tienen alergias al maíz deben evitar el uso de IVIG (ver CONTRAINDICACIONES).

Reacciones a la infusión

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 infusión e incluyen enrojecimiento de la cara, opresión en el pecho, escalofríos, fiebre, mareos, náuseas, vómitos, diaforesis e hipotensión o hipertensión. Supervise de cerca las reacciones adversas durante 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 infusión recomendada. Si se produce enrojecimiento, cambios en la presión arterial o el pulso, u otras reacciones a la infusión, ralentice o detenga temporalmente la infusión. En algunos casos, cuando los síntomas desaparecen rápidamente, la infusión puede reanudarse a un ritmo que sea cómodo para el paciente. Detenga la infusión inmediatamente si se presenta anafilaxia u otras reacciones graves.

Fallo renal agudo

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 paraproteinemia; 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 IVIG. Utilice siempre la dosis efectiva más baja a la concentración mínima disponible y a la velocidad de infusión 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 IVIG, especialmente en pacientes considerados con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda. Si ocurre 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 CJD (vCJD).

El riesgo de transmisión de virus transmitidos por la sangre reconocidos se considera bajo porque los donantes de plasma se analizan 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.

Porque no se ha demostrado que ningún método de purificación sea totalmente eficaz para eliminar el riesgo de infectividad viral de las preparaciones derivadas del plasma y porque pueden surgir nuevos virus transmitidos por la sangre u otros agentes patógenos que no pueden ser inactivados por el proceso de fabricación o los diversos procedimientos de tratamiento utilizados, sopesa cuidadosamente el riesgo de transmisión de patógenos frente a los beneficios de la terapia con inmunoglobulinas.

Informe al fabricante de todas las infecciones que se crea que posiblemente hayan sido transmitidas por preparaciones de inmunoglobulina.

Efectos trombóticos

Eventos trombóticos (p. ej., dolor torácico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto cerebral, encefalopatía isquémica, dolor de cabeza intenso que requiere hospitalización, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana, trombosis venosa periférica), incluidas algunas muertes, notificados en pacientes que recibieron IVIG. Las alteraciones de la reología sanguínea inducidas por IVIG (p. ej., activación plaquetaria, aumento de la viscosidad de la sangre) y los efectos hipertensivos relacionados con la infusión parecen contribuir al desarrollo de complicaciones trombóticas. Pacientes con antecedentes de aterosclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, gasto cardíaco alterado, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, trastornos de la coagulación o hipercoagulables (p. ej., factor V Leiden), periodos prolongados de inmovilización, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, trastorno trombótico adquirido o heredado, evento trombótico o tromboembólico previo, o hiperviscosidad conocida o sospechada, y/o aquellos que reciben productos que contienen estrógeno 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 está considerando la inmunoglobulina.

Antes de la terapia con inmunoglobulina, evalúe cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgo trombóticos (p. ej., aquellos con edad avanzada, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, CAD, diabetes mellitus, niveles séricos elevados de una proteína monoclonal, antecedentes de inmovilización prolongada [p. ej., postrado en cama], y/o antecedentes de episodios trombóticos).

Debido al posible aumento del riesgo de trombosis, considere la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en pacientes con riesgo de hiperviscosidad (p. ej., aquellos con crioglobulinas, quilomicronemia en ayunas/triglicéridos marcadamente altos o gammapatías monoclonales).

Hemólisis

La IVIG y la inmunoglobulina subcutánea pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que provoca una reacción antiglobulina directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis. Controle los signos y síntomas clínicos de hemólisis (p. ej., aumento de la frecuencia cardíaca, hinchazón, fatiga, dificultad para respirar, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina de color oscuro) y, si es necesario, realice pruebas de laboratorio de confirmación. Si está indicada una transfusión de sangre para un paciente que desarrolló hemólisis con anemia clínicamente comprometida después de recibir inmunoglobulina, se debe realizar una prueba cruzada adecuada para evitar exacerbar la hemólisis en curso.

La anemia hemolítica también puede desarrollarse después de la terapia con inmunoglobulina debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos y/o destrucción intravascular de glóbulos rojos.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones

Se ha informado lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (edema pulmonar no cardiogénico) en pacientes que reciben IVIG. Por lo general ocurre dentro de 1 a 6 horas después de la infusión y se caracteriza por dificultad respiratoria grave, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Supervise 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, realice las pruebas adecuadas para detectar la presencia de anticuerpos antineutrófilos y anticuerpos anti-antígeno leucocitario humano (HLA) tanto en el producto como en el suero del paciente. Manejar utilizando 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 (p. ej., >1 g/kg) y/o por infusión IV rápida, lo que rara vez debería ser posible con la solución de inmunoglobulina humana normal. Los síntomas (p. ej., dolor de cabeza intenso, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos oculares dolorosos, náuseas, vómitos) pueden ocurrir entre varias horas y 2 días después de la administración.

Hiperproteinemia, aumento de la viscosidad e hiponatremia

Puede ocurrir hiperproteinemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia en pacientes que reciben IVIG. Es probable que la hiponatremia sea pseudohiponatremia, como lo demuestra la osmolaridad sérica calculada disminuida o la brecha osmolar elevada.

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

Sobrecarga de volumen

Los regímenes de dosis altas de IVIG (1 g/kg al día durante 1 a 2 días) utilizados para el tratamiento de la ITP crónica no se recomiendan en personas con volúmenes de líquido expandidos o cuando el volumen de líquido puede ser una preocupación.

Prueba de glucosa en sangre

Las preparaciones de IVIG que contienen maltosa pueden causar resultados elevados falsos en determinaciones de glucosa en sangre con pruebas que usan métodos no específicos basados en glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona (GDH-PQQ) o glucosa-colorante oxidorreductasa. Esto ha resultado en la administración inapropiada de insulina, lo que resulta en una hipoglucemia potencialmente mortal. Además, los casos de hipoglucemia verdadera pueden quedar sin tratamiento si el estado de hipoglucemia está enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, al administrar IVIG, la medición de glucosa en sangre debe realizarse con un método específico de glucosa. La información del producto del sistema de prueba de glucosa en sangre, incluida la de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es adecuado para su uso con productos parenterales que contienen maltosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han evaluado las mezclas de inmunoglobulina intravenosa con otros fármacos y soluciones intravenosas. Se recomienda que la inmunoglobulina líquida intravenosa se administre por separado de otras drogas o medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. El producto no debe mezclarse con IVIG de otros fabricantes.

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

Los anticuerpos en la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) pueden interferir con la respuesta a las vacunas virales vivas, incluidas la vacuna viva contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) y la vacuna viva contra el virus de la varicela. No hay evidencia de interferencia con la respuesta inmune a la vacuna viva intranasal del virus de la influenza, vacuna viva oral del virus de la fiebre amarilla, vacuna viva oral contra la tifoidea, vacuna oral viva contra el rotavirus, vacuna viva oral contra el zóster o vacuna oral viva contra el poliovirus. Sin embargo, se debe tener precaución durante el uso de la vacuna anterior y los médicos deben seguir la información de prescripción de la vacuna respectiva. Se debe informar a los médicos sobre la terapia reciente

con IVIG, de modo que la administración de vacunas virales vivas, si está indicada, se pueda retrasar adecuadamente 3 o más meses desde el momento de la administración de IVIG. En el caso del sarampión, este deterioro puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD 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 la solución de inmunoglobulina humana normal que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si esto ocurre, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

EFFECTOS INDESEABLES

Ciertas reacciones graves a medicamentos pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Las posibles reacciones adversas con la solución de inmunoglobulina humana normal se enumeran a continuación.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 5\%$ de los sujetos de ensayos clínicos que ocurrieron durante o dentro de las 48 horas posteriores a una infusión fueron dolor de cabeza, náuseas, escalofríos, astenia (fatiga), pirexia, dolor abdominal superior, diarrea, dolor de espalda, hiperhidrosis y sofocos. En la vigilancia posterior a la comercialización, las reacciones adversas graves informadas con inmunoglobulina intravenosa fueron anafilaxia, insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, meningitis aséptica, hemólisis aguda y TRALI. Se han observado casos raros de reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los productos IVIG. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con los productos de IVIG:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, leucopenia, hemólisis.
Trastornos del sistema inmunológico: 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, mareos, parestesia, coma, pérdida del conocimiento, convulsiones, temblores
Trastorno cardíaco: infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones, paro cardíaco, 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 dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI), cianosis, hipoxemia
Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfunción hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema, urticaria, exantema, exantema eritematoso, dermatitis, prurito, alopecia, síndrome de Steven-Johnson, epidermólisis, eritema multiforme, dermatitis ampollosa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, reacción en el lugar de la inyección, pirexia, escalofríos, dolor torácico, sofocos, sofocos, hiperhidrosis, malestar general
Investigaciones: enzimas hepáticas elevadas, glucosa en sangre falso positivo

SOBREDOSIS

Es muy poco probable que ocurra una sobredosis porque la solución de inmunoglobulina humana normal generalmente se administra 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 pacientes con insuficiencia renal. En caso de sobredosis, se debe suspender la infusión adicional y se sugiere supervisión médica junto con el manejo sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCIÓN

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

IVIG, inmunoglobulina intravenosa humana, proporciona un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonicos y neutralizantes contra una amplia variedad de agentes bacterianos y virales que reflejan la actividad de IgG que se encuentra en la población de donantes. Tiene una distribución de subclases de IgG similar a la del plasma humano nativo. Los anticuerpos IgG contenidos en IVIG brindan inmunidad pasiva al aumentar el título de anticuerpos de un individuo y el potencial de reacción antígeno-anticuerpo y previenen o modifican ciertas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles. Las dosis adecuadas de IVIG pueden restaurar el nivel anormalmente bajo de IgG al rango normal. El papel de estos anticuerpos y el mecanismo de acción de IgG en diferentes enfermedades no se ha dilucidado por completo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los niveles máximos de IgG se alcanzan inmediatamente después de la infusión de IVIG en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. Después de la infusión, los productos IVIG muestran una curva de descomposición bifásica. La fase inicial (α) se caracteriza por un pico inmediato posterior a la infusión en la IgG sérica y es seguida por una rápida disminución debido al equilibrio entre los compartimientos de plasma y líquido extravascular hasta que aproximadamente la mitad se reparte en el espacio extravascular. Después de aproximadamente 3-5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimientos intra y extravascular. La segunda fase (β) se caracteriza por una tasa 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 dentro de los 30 minutos posteriores a una infusión intravenosa de IVIG.

La vida media de IgG en individuos con concentraciones séricas normales de IgG es de alrededor de 18 a 25 días, mientras que en pacientes con inmunodeficiencias es de 12 a 45 días. Sin embargo, la vida media de la IgG puede variar considerablemente de una persona a otra. En particular, se ha observado que las altas concentraciones séricas de IgG y el hipermetabolismo asociado con fiebre e infección coinciden con una vida media más corta de IgG. Los complejos IgG e IgG se descomponen en las células del sistema reticuloendotelial.

PROPIEDADES NO CLÍNICAS

TOXICOLOGÍA O FARMACOLOGÍA ANIMAL

Al ser proteínas derivadas de plasma humano, las pruebas de seguridad en animales no son particularmente relevantes para correlacionar la seguridad de uso en el hombre. Además, dado que estas proteínas plasmáticas humanas son más inmunógenas para los animales que para los humanos, la fiabilidad y la productividad de las pruebas preclínicas disminuyen aún más.

En animales, las pruebas de toxicidad de dosis única son de poca relevancia y no permiten la evaluación de dosis tóxicas y letales o una relación dosis-efecto. Las pruebas de toxicidad de dosis repetidas no son prácticas 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 detergente solvente (S/D) de inmunoglobulina G (IgG) altamente purificada para uso intravenoso. Se prepara a partir de grandes cantidades de plasma humano obtenido de donantes sanos. La IVIG se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva al aumentar el título de anticuerpos de un individuo y el potencial de reacción antígeno-anticuerpo. IVIG también ayuda a prevenir o modificar ciertas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles.

SEGURIDAD DEL PRODUCTO

El plasma sanguíneo recolectado que se usó en la fabricación de IVIG, se analizó para detectar las enfermedades infecciosas obligatorias. Solo al ser declarado negativo a HBsAg, anticuerpos VIH I y II, ARN VHC y anticuerpos contra VHC el plasma se utiliza para procesamiento.

El procedimiento de fabricación incorpora dos pasos de eliminación de virus ortogonales dedicados que garantizan la seguridad viral del producto. Esto incluye el tratamiento con detergente solvente y la filtración retentiva de virus. El uso de un filtro retentivo de virus de 20 nm proporciona seguridad adicional contra virus envueltos y no envueltos. El proceso de fabricación de Globucel® VF muestra una reducción e inactivación viral significativa, demostrada por un estudio de validación de virus. La siguiente tabla muestra la capacidad de eliminación de virus de dos pasos durante la fabricación de Globucel® VF, expresada como el factor de reducción medio log₁₀ (LRF).

Proceso	Factor de reducción promedio log ₁₀				
	BVDV	VIH-1	PRV	HAV	PPV
Tratamiento S/D	5.41	≥4.07	≥3.59	n.a.	n.a.
Filtrado de virus	≥5.01	≥4.11	≥3.42	≥5.18	6.01
factor de reducción mínimo/promedio acumulado	≥10.42	≥8.18	≥7.01	≥5.18	6.01

BVDV: Virus de la Diarrea Viral Bovina, un modelo por ej. virus de la hepatitis C (HCV) y virus del Nilo occidental (WNV);

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

PRV: virus de la pseudorrabia, un modelo para virus de ADN con envoltura grande (p. ej., virus del herpes);

VHA: virus de la hepatitis A (VHA);

PPV: Porcine Parvovirus, un modelo para Human Parvovirus B19;

n.a.: no aplicable

Después de la fabricación, el producto se prueba según las especificaciones y eso también indica que el producto no es reactivo a virus como el VIH, HBsAg, 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 virus emergentes más nuevos y la CJD teórica (enfermedad de Creutzfeldt Jakob). Los parámetros del proceso, las caracterizaciones y la calidad del producto final están diseñados de manera que cumplan con

los requisitos reglamentarios. Los registros de 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 sitio de origen.

Abreviatura: IVIG: inmunoglobulinas intravenosas; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; VHC: Virus de la Hepatitis C; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

DATOS FARMACÉUTICOS

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

VIDA ÚTIL

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

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Envase y cierre: vial de vidrio transparente tipo I de la USP con tapón de goma de bromobutilo. La IVIG se suministra como una solución al 5 % que contiene 5 g de inmunoglobulina humana normal por 100 ml para administración intravenosa.

INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar entre +2°C y +8°C.

No congelar.

Antes de usar, inspeccione visualmente el medicamento. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o de color amarillo pálido. No lo use 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:

----- (Logo)

INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Parcela No. 496/1/A&B, Sarkhej - Autopista Bavla,

Poblado - Matoda, Taluka - Sanand,

Ahmedabad- 382213. Gujarat. (INDIA)

DETALLES DEL PERMISO

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

Notifique sospechas de reacciones adversas a: Hemofluidsafety@intaspharma.com

FECHA DE ELABORACIÓN: 29-sep-2021

AW-130-00