

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gammagard S/D 10 g polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Después de reconstituirse con agua para preparaciones inyectable, un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal..... 50 mg (reconstituido al 5%)

Inmunoglobulina humana normal..... 100 mg (reconstituido al 10%)

(pureza de al menos 90% de IgG)

Cada vial de 200 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal (5 %).

Cada vial de 100 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal (10 %).

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

| | |
|------|----------|
| IgG1 | ≥ 56,9 % |
| IgG2 | ≥ 16,0 % |
| IgG3 | ≥ 3,3 % |
| IgG4 | ≥ 0,3 % |

El contenido máximo de IgA es de 3 microgramos /ml en una solución al 5%

Producida a partir de plasma humano de donantes.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cloruro de sodio, aproximadamente 1,7 g por vial; glucosa monohidrato, 4,0 g por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

GAMMAGARD S/D es un polvo liofilizado de color blanco o débilmente amarillo, libre de partículas extrañas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de reposición en adultos y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con la producción de anticuerpos alterada (ver sección 4.4).
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos.

- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica.
- Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

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

- Trombocitopenia inmune primaria (púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)) en pacientes con riesgo elevado de hemorragias o antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Enfermedad de Kawasaki
- Síndrome de Guillain-Barré

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento de reposición se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

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

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar la dosis para cada paciente según la respuesta clínica y la farmacocinética. Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía orientativa:

Tratamiento de reposición en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de, al menos, 5-6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer el estado estacionario. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una única administración, seguida de al menos 0,2 g/kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel valle de 5-6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

La dosis debe individualizarse en el tratamiento de infecciones y en la profilaxis de la enfermedad del injerto contra huésped.

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5g/l.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez dentro de los 3 días siguientes
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante dos a cinco días.

El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Debe administrarse 1,6-2,0 g/kg dividido en varias dosis durante dos a cinco días o 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Estas recomendaciones de dosis se resumen en la tabla siguiente:

| INDICACIÓN | DOSIS | FRECUENCIA DE INYECCIÓN/PERFUSIÓN |
|--|---|--|
| Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria | Dosis inicial: 0,4 – 0,8 g/kg Continuación: 0,2-0,8 g/kg | cada 3-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG de, al menos, 5-6 g/l. |
| Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria | 0,2-0,4 g/kg | cada 3-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG de, al menos, 5-6 g/l. |
| SIDA congénito | 0,2-0,4 g/kg | cada 3-4 semanas |
| Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas | 0,2-0,4 g/kg | cada 3-4 semanas para obtener un nivel valle de IgG por encima de 5 g/l |
| Inmunomodulación: | | |
| Trombocitopenia inmune primaria | 0,8-1 g/kg ó 0,4 g/kg /día | el 1 ^{er} día, pudiéndose repetir una vez dentro de los tres días siguientes durante 2-5 días |
| Síndrome de Guillain-Barré | 0,4 g/kg /día | durante 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki | 1,6-2 g/kg | en varias dosis durante 2-5 días, junto |

| | | |
|--|-------------|--|
| | ó 2 g/kg | con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico. |
|--|-------------|--|

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos ya que la posología para cada indicación se calcula según el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Si es posible, se recomienda que la solución al 10% de Gammagard S/D se administre a través de las venas antecubitales. Esto puede reducir la probabilidad de que se produzcan molestias en el lugar de la perfusión.

Gammagard S/D al 5% (50 mg/ml) debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,5 ml/kg/h. En general, se recomienda que los pacientes que reciban Gammagard S/D por primera vez o que cambien de otra Inmunoglobulina intravenosa a Gammagard S/D, inicien el tratamiento con la velocidad de administración más baja y luego aumenten a la velocidad máxima, si previamente han tolerado varias perfusiones a velocidades de perfusión intermedias (ver sección 4.4).

Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración de la solución al 5% puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 4 ml/kg/h. Cuando se cambie de una solución al 5% a una solución al 10%, la velocidad de administración de la solución al 10% debe ser inicialmente baja para mantener comparable la velocidad de administración de la proteína IgG. En muchos pacientes es posible aumentar gradualmente la velocidad de administración de la solución al 10% hasta 8 ml/kg/h. La velocidad de administración se ajustará individualmente de acuerdo a la tolerabilidad del paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, particularmente en pacientes con anticuerpos anti IgA (ver sección 4.4, *Hipersensibilidad*).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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

Ciertas reacciones adversas pueden producirse de forma más frecuente:

- en caso de una elevada velocidad de perfusión,

- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin déficit de IgA,
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en casos raros, al cambiar a otro producto o tras un largo intervalo desde la perfusión anterior.

Las complicaciones potenciales pueden a menudo evitarse, asegurándose de que los pacientes:

- no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante una primera inyección del producto lentamente (0,5 a 1 ml/kg/h.);
- son cuidadosamente monitorizados para cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, pacientes que han cambiado desde un producto alternativo de IgIV o cuando ha transcurrido un intervalo de tiempo prolongado desde la perfusión anterior, deben monitorizarse durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión para detectar potenciales signos adversos. El resto de pacientes deben ser observados, al menos, durante 20 minutos después de la administración.

En caso de que se produzcan reacciones adversas, se debe reducir la velocidad de administración o detener la perfusión. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe implantarse el tratamiento médico estándar.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

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

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Pueden producirse en pacientes con deficiencia de IgA, especialmente en aquellos con anticuerpos anti-IgA. Gammagard S/D contiene una cantidad máxima de 3µg de IgA por ml en una solución al 5%. Gammagard S/D puede provocar una reacción anafiláctica en pacientes con anticuerpos anti IgA. En caso de necesidad de administrar inmunoglobulinas por vía intravenosa a pacientes con riesgo de hipersensibilidad a IgA, deben valorarse los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales y Gammagard S/D únicamente se administrará si no existen alternativas mejores de tratamiento, bajo una estrecha monitorización en un lugar donde se disponga, con acceso inmediato, de las medidas de soporte necesarias en caso de que se produzca una reacción anafiláctica con riesgo para la vida.

Las IgIV no están indicadas en aquellos pacientes que presenten una deficiencia selectiva de IgA cuando la deficiencia de IgA sea la única anomalía destacable. Estos pacientes solamente deben ser tratados si su deficiencia de IgA se asocia con una deficiencia inmune para la cual el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa está claramente indicado. Los pacientes con deficiencias de IgA que son un componente de una enfermedad subyacente de inmunodeficiencia primaria para la cual está indicado el tratamiento con IgIV, pueden presentar un riesgo aumentado de reacción anafiláctica. Se han notificado casos de anafilaxis con el uso de IgIV, incluso aunque contenga bajos niveles de IgA (ver sección 4.8).

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV y la aparición de eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda que se suponen están relacionadas con el incremento relativo de la

viscosidad sanguínea por el alto flujo de la inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Se debe tener precaución cuando se prescriba y se perfunda una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de eventos tromboticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y con antecedentes de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con trombofilia congénita o adquirida, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

En los pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los medicamentos con IgIV se deben administrar a la velocidad de perfusión mínima y a la dosis adecuada.

Se debe asegurar una hidratación adecuada del paciente antes y después de la administración. En los pacientes con riesgo de hiperviscosidad se deben controlar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con IgIV, que incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. En la mayoría de los casos, se han identificado los factores de riesgo, tales como insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos, edad superior a 65 años, sepsis o paraproteinemia.

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

Mientras que los casos de disfunción renal y de fallo renal agudo se han asociado con el uso de muchas de las IgIV comercializadas que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo, se debe valorar la administración de IgIV que no contenga estos excipientes. Gammagard S/D contiene glucosa. Gammagard S/D no contiene sacarosa ni maltosa.

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

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)

Se ha observado edema de pulmón no cardiogénico (TRALI) en pacientes a los que se había administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha observado síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV.

- Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm^3 , principalmente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl .
- El síndrome de meningitis aséptica puede ocurrir con más frecuencia en mujeres.

Anemia hemolítica

Los productos IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisina y provocar el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción de

antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, en ocasiones, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV debido a un aumento del secuestro de glóbulos rojos. Debe monitorizarse a los pacientes en tratamiento con IgIV para controlar los signos y síntomas de hemólisis (ver sección 4.8).

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la perfusión de la inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a que en pruebas serológicas se obtengan resultados falsos positivos, como por ejemplo hepatitis A, hepatitis B, paperas y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocíticos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, prueba de antiglobulina (DAT, test de Coombs directo).

La administración de Gammagard S/D puede dar lugar a lecturas de falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de beta-D-glucanos para el diagnóstico de infecciones fúngicas; esto puede perdurar durante las semanas siguientes a la perfusión del producto.

Agentes transmisibles

Gammagard S/D se fabrica a partir de plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación y eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos como el agente causante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no encapsulados tales como el parvovirus B19.

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

Cada vez que se administra Gammagard S/D a un paciente, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un registro entre el paciente y el lote del producto.

Precauciones adicionales

Hiperproteinemia

Puede producirse hiperproteinemia, y un incremento de la viscosidad de la sangre en pacientes en tratamiento con IgIV.

Ingesta de sodio

El contenido en sodio de Gammagard S/D se debe considerar en pacientes con una dieta pobre en sodio o en aquellos que presenten enfermedades cardiovasculares.

Advertencias sobre excipientes:

Contenido de sodio:

Este medicamento contiene 668 mg de sodio por dosis, equivalente a 34% de la ingesta de sodio máxima recomendada por la OMS.

Este medicamento tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Contenido de glucosa:

Este medicamento contiene 4,0 g de glucosa por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Una solución al 5% (50 mg/ml) de Gammagard S/D contiene 20 mg/ml de glucosa o 0,4 mg de glucosa por mg de IgG. Por tanto, la dosis de glucosa es de 400 mg de glucosa por gramo de IgG. Un paciente de 70 kg que recibe una dosis de 1 g/kg de IgG recibiría 28 gramos de glucosa o 112 calorías. Esto se debe tener en cuenta en caso de diabetes latente (donde puede aparecer una glucosuria transitoria), diabetes mellitus o en pacientes con una dieta pobre de azúcar.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción con Gammagard S/D en la población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de Gammagard S/D en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y utilizar máquinas puede verse alterada por algunas reacciones adversas asociadas con Gammagard S/D. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que se resuelvan antes de conducir o de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente con la inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y leve dolor lumbar.

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

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida). También se han observado casos de reacciones hemolíticas reversibles, especialmente en pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB. Después de un tratamiento con IgIV a dosis alta, raramente, el paciente puede desarrollar una anemia hemolítica que requiera transfusión (ver también sección 4.4).

Se han observado incrementos del nivel de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: se han observado eventos tromboembólicos como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Existe evidencia clínica de una posible asociación entre la administración de IgIV y el desarrollo potencial de eventos trombóticos. Su causa se desconoce; por lo tanto, se debe actuar con precaución en la prescripción y perfusión de IgIV en pacientes con antecedentes y factores de predisposición de enfermedades cardiovasculares o episodios trombóticos. El análisis de los informes de acontecimientos adversos ha indicado que una velocidad de perfusión rápida puede ser un factor de riesgo para eventos oclusivos vasculares.

Las reacciones adversas se han recogido de un ensayo clínico pivotal de Gammagard S/D y de un ensayo en fase 4 que valora la seguridad aguda y a medio plazo de Gammagard S/D. Las reacciones adversas notificadas en los dos ensayos y las de la experiencia postcomercialización se encuentran resumidas y clasificadas en la siguiente tabla de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia.

Tabla resumen de reacciones adversas

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Su frecuencia se ha evaluado utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

| Reacciones Adversas (RAs) con Gammagard S/D | | |
|---|--|--------------------------|
| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Término preferido de MedDRA (versión 19.0) | Frecuencia de RA* |
| Infecciones e infestaciones | Gripe | Poco frecuentes |
| | Meningitis aséptica | No conocidas |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Hemólisis, anemia, trombocitopenia, linfadenopatía | No conocidas |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacción anafiláctica o anafilactoide, shock anafiláctico, hipersensibilidad | No conocidas |
| Trastornos psiquiátricos | Ansiedad, agitación | Poco frecuentes |
| | Nerviosismo | No conocidas |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Frecuentes |
| | Letargo | Poco frecuentes |
| | Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, convulsiones, migraña, mareo, parestesia, síncope, temblor, hemorragias del sistema nervioso central | No conocidas |
| Trastornos oculares | Visión borrosa | Poco frecuentes |
| | Trombosis venosa retiniana, alteración visual, dolor ocular, fotofobia | No conocidas |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones | Poco frecuentes |
| | Infarto de miocardio, cianosis, taquicardia, bradicardia | No conocidas |
| Trastornos vasculares | Rubor | Frecuentes |
| | Fluctuación de la presión arterial | Poco frecuentes |
| | Trombosis arterial, trombosis en la vena cava, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, hipotensión, hipertensión, palidez | No conocidas |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea, epistaxis | Poco frecuentes |
| | Embolia pulmonar, edema pulmonar, hipoxia, broncoespasmo, sibilancias, hiperventilación, opresión de garganta, tos | No conocidas |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos, náuseas | Frecuentes |
| | Diarrea, estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, malestar abdominal | Poco frecuentes |
| | Dolor abdominal, dispepsia | No conocidas |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatitis (hepatitis no infecciosa) | No conocidas |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Urticaria, prurito, sudor frío, hiperhidrosis | Poco frecuentes |
| | Angioedema, dermatitis, eritema, erupción cutánea | No conocidas |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda, espasmos musculares, dolor de las extremidades | Poco frecuentes |
| | Artralgia, mialgia | No conocidas |
| Trastornos renales y urinarios | Fallo renal | No conocidas |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga, escalofríos, pirexia | Frecuentes |
| | Dolor en el pecho, malestar general, dolor, malestar en el pecho, sensación anormal, sensación de frío, sensación de calor, síntomas similares a la gripe, eritema en el lugar de la inyección, extravasación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección | Poco frecuentes |
| | Astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección | No conocidas |
| Exploraciones | Aumento de la presión arterial | Poco frecuentes |

| Reacciones Adversas (RAs) con Gammagard S/D | | |
|--|---|--------------------------|
| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Término preferido de MedDRA (versión 19.0) | Frecuencia de RA* |
| complementarias | Test de Coombs directo positivo | No conocidas |

*Basada en el porcentaje por perfusiones.

Para información sobre la seguridad viral, ver 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Gammagard S/D contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a antígenos infecciosos.

Gammagard S/D contiene los anticuerpos de la IgG que están presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es casi proporcional a la del plasma humano funcional. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a valores normales.

No se ha aclarado completamente el mecanismo de acción en aquellas indicaciones diferentes al tratamiento de sustitución, pero incluye efectos inmunomoduladores.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de Gammagard S/D después de la administración intravenosa es inmediata y completa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el fluido extravascular; después de, aproximadamente 3-5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular.

La vida media de Gammagard S/D es alrededor de $37,7 \pm 15$ días. Esta vida media puede variar de paciente a paciente, en especial en la inmunodeficiencia primaria.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano.

La seguridad de Gammagard S/D se ha demostrado en varios estudios no-clínicos. Los datos no-clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con una serie de estudios convencionales sobre la seguridad farmacológica y la genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción en animales son impracticables debido a la inducción una interferencia por el desarrollo de anticuerpos a proteínas heterólogas. Dado que la experiencia clínica no ofrece ninguna evidencia de potencial carcinogénico de las inmunoglobulinas, no se han realizado estudios experimentales en especies heterogéneas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Albúmina humana (0,06 g/g IgG)

Glicina

Cloruro de sodio

Glucosa monohidrato

Disolvente:

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Gammagard S/D no debe mezclarse con otros medicamentos. Se recomienda administrar Gammagard S/D de forma separada a otros medicamentos que reciba el paciente.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado una estabilidad en uso química y física de Gammagard S/D reconstituido de 24 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, cuando la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar, el vial de disolvente se puede romper.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilizar después de la fecha de caducidad.

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

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Todas las presentaciones de polvo y disolvente se encuentran envasadas en viales de vidrio de tipo I. Los viales de polvo y disolvente están cerrados con unos tapones siliconados de goma bromobutílica.

Gammagard S/D está disponible en los tamaños de envases de 5 g y 10 g.

Cada envase de 5 g y 10 g contiene el disolvente (96 ml, 192 ml respectivamente), un dispositivo estéril de transferencia y un equipo estéril de administración con filtro.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

La reconstitución completa debe conseguirse en 30 minutos.

Antes de la reconstitución, el polvo debe ser blanco o amarillo muy claro y debe estar sustancialmente libre de partículas extrañas visibles. El producto reconstituido debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas y coloración. La solución resultante debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillenta. No utilizar soluciones que estén turbias o contengan sedimentos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

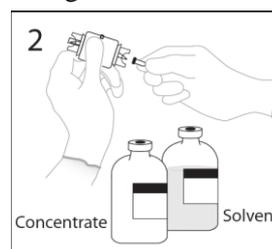
Reconstitución - Usar una técnica aséptica:

Llevar el vial de polvo y el vial de agua para preparaciones inyectables (disolvente) a temperatura ambiente. Mantener esta temperatura hasta completar la disolución.

A. Solución al 5%:

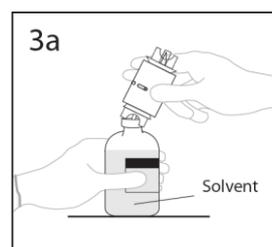
1. Quitar los protectores de los viales y limpiar los tapones con solución germicida.

2. Quitar el protector que cubre el punzón del dispositivo de transferencia.
No tocar el punzón.



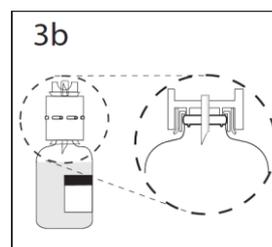
transferencia.

3a. Colocar el vial de disolvente sobre una superficie lisa.
Utilizar el extremo del punzón que queda al descubierto para perforar el vial de disolvente a través del centro del tapón.



PRECAUCIÓN: si no se introduce el punzón en el centro del tapón, éste puede soltarse y perderse el vacío.

3b. Asegurar que el cuello del vial queda encajado totalmente en

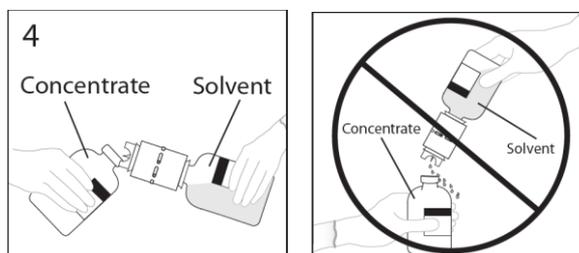


el dispositivo presionando firmemente el dispositivo de transferencia.

Quitar el protector que cubre el otro extremo del punzón mientras se sujeta el dispositivo de transferencia. No tocar el punzón.

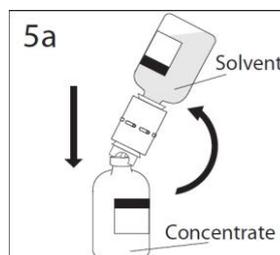
4. Mantener el vial de disolvente con el dispositivo de transferencia conectado en un ángulo con respecto al vial de polvo para prevenir que el disolvente se salga.

Nota: no colocar el vial de disolvente hacia abajo ya que el disolvente se puede derramar.

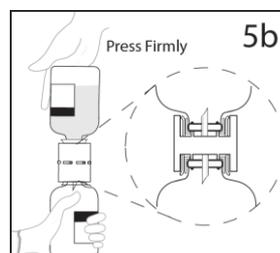


5a. Perforar el vial de polvo a través del centro del tapón mientras que se invierte rápidamente el vial de disolvente para evitar que el disolvente se salga.

PRECAUCIÓN: si no se introduce el punzón en el centro del tapón, éste puede soltarse y perderse el vacío.

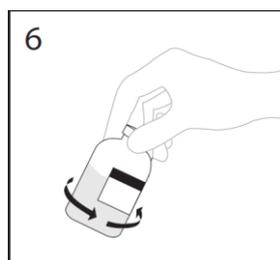


5b. Asegurar que el cuello del vial queda encajado totalmente en el dispositivo presionando firmemente el vial de disolvente.



6. Después de que todo el disolvente haya pasado al vial de polvo, retirar el dispositivo de transferencia y el vial de disolvente vacío. Girar inmediatamente el vial de polvo para mezclar totalmente el contenido.

PRECAUCIÓN: no agitar. Evitar la formación de espuma.



Después de un único uso, desechar el dispositivo de transferencia

B. Solución al 10%:

1. Quitar los protectores de los viales y limpiar los tapones con solución germicida.
2. Para preparar una solución al 10% es necesario extraer la mitad del volumen del disolvente. La tabla 2 describe el volumen de disolvente que se debe extraer de cada vial para conseguir una solución al 10% antes de conectar el dispositivo de transferencia. Usando una técnica aséptica, retirar el volumen no

necesario de disolvente utilizando una jeringa hipodérmica estéril y una aguja. Desechar la jeringa y la aguja que contienen la cantidad de disolvente no requerida.

3. Utilizando el disolvente residual en el vial del disolvente, seguir los pasos 2-6 descritos en la sección A.

TABLA 2

Volumen de disolvente requerido

| Concentración | 10 g vial |
|---------------|---|
| 5% | Para la reconstitución al 5% no extraer ninguna cantidad de disolvente |
| 10% | 96 ml |

Administración. Usar una técnica aséptica.

Seguir las instrucciones de uso del folleto que acompaña al equipo de administración incluido en el envase. Si se utiliza otro equipo de administración, asegurarse que contiene un filtro similar.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.718

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

Marzo 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021