

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Niuliva 250 U.I./ml solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana antihepatitis B

El porcentaje de subclases de IgG, determinado por inmunonefelometría, es aproximadamente 74,3% IgG<sub>1</sub>, 22,1% IgG<sub>2</sub>, 1,99% IgG<sub>3</sub> y 1,61% IgG<sub>4</sub>.

El contenido en proteínas humanas es de 50 g/l de las cuales por lo menos el 97% son IgG.

El contenido en inmunoglobulina humana antihepatitis B es de 250 U.I./ml (600 U.I./2,4 ml, 1.000 U.I./4 ml, 5.000 U.I./20 ml y 10.000 U.I./40 ml).

Contiene trazas de IgA (inferiores a 0,05 mg/ml).

Excipiente:

El contenido en D-sorbitol es de 50 g/l.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Niuliva está indicado para:

**Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B (VHB) después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B en pacientes sin replicación vírica activa pre-trasplante.**

#### **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B**

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

- En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B.

## 4.2. Posología y forma de administración

### 4.2.1. Posología

#### **Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B (VHB) después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B en pacientes sin replicación vírica activa pre-trasplante:**

##### En adultos:

10.000 U.I. el día del trasplante, durante la operación. Después 2.000 - 10.000 U.I./día durante 7 días, y según sea necesario para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 U.I./l en pacientes ADN-VHB negativos.

##### En niños:

La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 U.I./1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:**

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 U.I., dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8 - 12 U.I./kg con un máximo de 500 U.I., cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30 - 100 U.I./kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 U.I. en adultos y 8 U.I./kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mU.I./ml.

### 4.2.2. Forma de administración

Niuliva debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de perfusión inicial máxima de 0,02 ml/kg/min durante los primeros 10 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,04 ml/kg/min. Por lo tanto, generalmente, la administración de 5.000 U.I. se realizará en menos de 15 minutos.

Si no aparecen reacciones adversas, la velocidad inicial máxima de las siguientes perfusiones también será de 0,02 ml/kg/min y, si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min. En general, el tiempo de administración de 5.000 U.I. será menos de 10 minutos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

(Ver advertencias especiales sobre excipientes, intolerancia a la fructosa, sección 4.4.).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Sorbitol**

**Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.**

**En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.**

**Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.**

**No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.**

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en “4.2 Posología y forma de administración”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia

- en el caso de velocidad de perfusión elevada,
- en pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 U.I./kg).

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación *in vivo* de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

##### Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

La seguridad de este producto para su uso durante el embarazo no se ha demostrado con ensayos clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Niuliva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

## 4.8. Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

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

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver 4.4.

### Tabla de las reacciones adversas

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

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- muy raras ( $< 1/10.000$ )
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en dos estudios clínicos realizados con Niuliva.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Rechazo del trasplante	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hipocinesia	Poco frecuente



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la inmunoglobulina humana antihepatitis B después de la administración intravenosa es completa e inmediata. La IgG se distribuye rápidamente entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3 - 5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

La semivida de inmunoglobulina humana antihepatitis B se sitúa entre 3 - 4 semanas. Dicha semivida puede variar en cada paciente.

El catabolismo de las IgG y de los complejos de IgG se produce en el sistema retículo-endotelial.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son un componente normal del organismo humano. La inmunoglobulina antihepatitis B es un componente normal del organismo humano tras la vacunación o la recuperación de una infección previa. Las pruebas de toxicidad a dosis única no son aplicables en animales ya que altas dosis dan lugar a sobrecarga.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de toxicidad embrio-fetal con inmunoglobulina antihepatitis B no pueden realizarse debido a las interferencias con los anticuerpos desarrollados. No se han estudiado los efectos del producto sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

- D-sorbitol
- Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe utilizarse un equipo de perfusión exclusivamente para su administración.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

2,4 ó 4 ml de solución en una jeringa (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (caucho bromobutilo).

20 ó 40 ml de solución en un vial (vidrio tipo II) con tapón (caucho clorobutilo).

Tamaño del envase: 1 jeringa o 1 vial.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.



La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten 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.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - ESPAÑA

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69770

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

Abril de 2008/Enero de 2018

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2018