

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción general

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un ml contiene inmunoglobulina humana normal.....100 mg
(pureza de al menos 98% de IgG)

Cada vial de 10 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 100 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 200 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 400 ml contiene: 40 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG162,8%

IgG229,7%

IgG34,8%

IgG42,7%

Nivel mínimo de IgG anti-sarampión es de 9 UI/ml.

El contenido máximo de IgA es de 84 microgramos/ml.

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con la producción de anticuerpos alterada.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que padecen infecciones graves o recurrentes, tratamiento antibiótico ineficaz y **deficiencia de anticuerpos específicos demostrada (PSAF, por sus siglas en inglés)*** o un nivel de IgG sérico <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de, como mínimo, duplicar el título de anticuerpos IgG con las vacunas antineumocócica polisacárida y con antígeno polipeptido.

Profilaxis pre-/post-exposición al sarampión en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) susceptibles, en los cuales la inmunización activa está contraindicada o no es recomendable.

También se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de inmunoglobulina humana intravenosa en la profilaxis pre-/post-exposición al sarampión y en la inmunización activa.

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

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico; ver sección 4.2).
- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Inmunomodulación en adultos ≥ 18 años en:

Exacerbaciones agudas graves de miastenia gravis.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con IgIV se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Puede ser necesario individualizar la dosis para cada paciente en función de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede necesitar un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso.

Las siguientes pautas posológicas se indican a título orientativo.

Tratamiento de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo normal de referencia para la edad de la población. Se precisan entre 3-6 meses de tratamiento para alcanzar el equilibrio (estado estacionario de los niveles de IgG). 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 3-4 semanas.

La dosis necesaria para obtener un nivel mínimo de IgG de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración, una vez alcanzado el estado estacionario, varía entre 3 y 4 semanas. Se deben medir y valorar los niveles mínimos de IgG junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis para obtener niveles mínimos más elevados.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencias secundarias (como se definen en la sección 4.1)

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

Se deben medir y valorar los niveles mínimos de IgG junto con la incidencia de la infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para conseguir una protección óptima frente a las infecciones; en pacientes

con infección persistente puede ser necesario aumentar la dosis; si el paciente permanece sin infección puede considerarse una reducción de la dosis.

Profilaxis pre-/post-exposición al sarampión

Profilaxis post-exposición

Si un paciente susceptible ha estado expuesto al sarampión, una dosis de 0,4 g/kg administrada lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes a la exposición debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mIU/ml durante al menos 2 semanas. Se deberán revisar y documentar los niveles séricos a las 2 semanas. Puede ser necesaria una dosis adicional de 0,4 g/kg después de 2 semanas para mantener los niveles séricos > 240 mIU/ml.

Si un paciente con IDP/IDS ha estado expuesto al sarampión y regularmente recibe infusiones de IgIV, se debe considerar la administración de una dosis extra de IgIV lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes a la exposición. Una dosis de 0,4 g/kg debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mIU/ml durante al menos 2 semanas.

Profilaxis pre-exposición

Si un paciente con IDP/IDS tiene riesgo de una futura exposición al sarampión y recibe una dosis de mantenimiento de IgIV inferior a 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis se debe incrementar una vez hasta 0,53 g/kg. Esto debería proporcionar unos niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mIU/ml durante al menos 22 días después de la perfusión.

Inmunomodulación en:

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos pautas posibles de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día 1; se puede repetir esta dosis una vez en los tres días siguientes;
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2-5 días.

El tratamiento se puede repetir en caso de recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

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

Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Dosis inicial: 2 g/kg repartidos a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg repartido a lo largo de 1-2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; el tratamiento se debe interrumpir si después de 6 meses no se observa ningún efecto.

Si el tratamiento es eficaz, los médicos deberán decidir acerca de un tratamiento a largo plazo basándose en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. Puede ser necesario adaptar las dosis y los intervalos según la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg repartidos a lo largo de 2-5 días consecutivos.

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

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; el tratamiento se debe interrumpir si después de 6 meses no se observa ningún efecto.

Si el tratamiento es eficaz, los médicos deberán decidir acerca de un tratamiento a largo plazo basándose en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. Puede ser necesario adaptar las dosis y los intervalos según la evolución individual de la enfermedad.

Exacerbaciones agudas graves de miastenia gravis

2 g/kg repartidos a lo largo de 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día).

Los estudios clínicos de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para poder determinar con precisión un efecto del tratamiento.

La posología recomendada se resume en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las perfusiones
Tratamiento de reposición		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en la sección 4.1)	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Profilaxis pre-/post-exposición al sarampión:		
Profilaxis post-exposición en pacientes susceptibles	0,4 g/kg	Lo antes posible y dentro de los 6 días siguientes, pudiéndose repetir una vez después de 2 semanas para mantener los niveles séricos de anticuerpos contra el sarampión > 240 mIU/ml
Profilaxis post-exposición en pacientes con IDP/IDS	0,4 g/kg	Además de la terapia de mantenimiento, administrada como una dosis extra dentro de los 6 días siguientes a la exposición
Profilaxis pre-exposición en pacientes con IDP/IDS	0,53 g/kg	Si un paciente recibe una dosis de mantenimiento inferior a 0,53 g/kg cada 3-4 semanas, esta dosis se debe incrementar una vez hasta al menos 0,53 g/kg
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/d	El día 1, pudiéndose repetir una vez en los 3 días siguientes De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis junto con ácido acetilsalicílico

Indicación	Dosis	Frecuencia de las perfusiones
Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis repartidas a lo largo de 2 a 5 días Cada 3 semanas en dosis repartidas durante 1 a 2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	En dosis repartidas a lo largo de 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o Cada 4 a 8 semanas en dosis repartidas a lo largo de 2 a 5 días
Exacerbaciones agudas graves de miastenia gravis	2 g/kg	Repartidos a lo largo de 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día)

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 debe ajustar al resultado clínico de las enfermedades antes mencionadas.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La inmunoglobulina humana normal se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,6-1,2 ml/kg/h durante 0,5 h. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa, se deberá reducir la velocidad de administración o interrumpir la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 4,8-8,4 ml/kg/h.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (ver las secciones 4.4 y 6.1).

Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA que han desarrollado anticuerpos frente a las IgA, puesto que la administración de un medicamento con IgA puede provocar anafilaxia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes cuando se utilicen velocidades altas de perfusión (8,4 ml/kg/h). En niños o pacientes con riesgo de insuficiencia renal, la velocidad máxima de perfusión no debe sobrepasar los 4,8 ml/kg/h.

Este medicamento no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión (p. ej., solución salina) ni con otros medicamentos. Si es necesario realizar una dilución antes de la perfusión, se puede utilizar una solución de 50 mg/ml de glucosa. Sin embargo, en caso de una diabetes latente (con la que podría aparecer una glucosuria transitoria), diabetes o en pacientes con una dieta baja en azúcar, se debe vigilar estrechamente el uso de una solución de 50 mg/ml de glucosa. Ver también la advertencia sobre la insuficiencia renal aguda más adelante.

Se debe evitar la administración simultánea de este medicamento y heparina a través de un dispositivo de administración de un solo lumen.

Trazabilidad

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

Precauciones de empleo

Con frecuencia, las posibles complicaciones se pueden evitar comprobando que:

- los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la administración lenta del producto al inicio (0,6-1,2 ml/kg/h). En los pacientes con más probabilidades de ser sensibles (p. ej., cambio de otra IgIV o reacción alérgica previa), se debe considerar una velocidad de perfusión inicial de 0,1 ml/kg/h
- se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante todo el periodo de perfusión. En particular, durante la primera perfusión y durante la primera hora posterior a la primera perfusión, se debe vigilar a los pacientes que nunca han recibido tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal, a los pacientes que han cambiado de un producto alternativo de IgIV o si ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior en un centro sanitario, a fin de detectar posibles signos adversos y para garantizar que el tratamiento de emergencia se pueda administrar inmediatamente en caso de que surjan problemas. Se debe observar al resto de pacientes durante al menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- una hidratación adecuada antes del inicio de la perfusión de IgIV;
- controlar la diuresis;
- controlar los niveles de creatinina sérica;
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver sección 4.5).

En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de perfusión o suspender la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa.

Reacción relacionada con la perfusión

Algunas reacciones adversas (p. ej., cefalea, rubefacción, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Se debe respetar estrictamente la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Se debe vigilar estrechamente y observar detenidamente a los pacientes para detectar cualquier síntoma durante el periodo de perfusión.

Las reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, si se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior;

- en pacientes con una infección activa o con una inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede presentar anafilaxia en pacientes:

- con IgA indetectables que tienen anticuerpos anti-IgA;
- que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

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

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Se debe tener precaución al prescribir y perfundir una IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia congénita o adquirida, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, los productos con IgIV se deben administrar a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron tratamiento con IgIV. En la mayoría de casos, se han identificado factores de riesgo como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Se deben evaluar los parámetros renales antes de la perfusión de IgIV, especialmente en aquellos pacientes que se considere que tienen un mayor riesgo potencial de presentar insuficiencia renal aguda y, de nuevo, a intervalos adecuados. En los pacientes con riesgo de presentar insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV se deben administrar a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible. En caso de insuficiencia renal, se debe considerar suspender el tratamiento con IgIV.

Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchas de las IgIV comercializadas que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que las IgIV que contienen sacarosa como estabilizante representan una proporción muy elevada del total. En pacientes de riesgo se debe considerar el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Este medicamento no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de SMA asociada al tratamiento con IgIV.

El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) han revelado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con niveles de varios cientos de mg/dl. El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg) de IgIV.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas deben someterse a un examen neurológico exhaustivo, incluidos los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR), para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IgIV da lugar a la remisión del SMA en unos días y sin que queden secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provoca una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis (ver sección 4.8).

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado como dosis únicas o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Se recomienda una vigilancia más estricta en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de 0 que reciben altas dosis para indicaciones que no son una inmunodeficiencia primaria. En raras ocasiones se ha notificado hemólisis en pacientes que reciben un tratamiento de reposición para una inmunodeficiencia primaria.

Se han producido casos aislados de fallo renal/insuficiencia renal asociados a hemólisis con un desenlace mortal.

Neutropenia/Leucocitopenia

Después del tratamiento con IgIV se ha notificado un descenso pasajero en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, en ocasiones graves. Esto suele suceder en las horas o días posteriores a la administración de IgIV y se resuelve de manera espontánea al cabo de 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)

Se han notificado algunos casos de edema pulmonar agudo no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión [LPART]) en pacientes que han recibido tratamiento con IgIV. La LPART se caracteriza por la aparición de hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Por lo general, los síntomas de la LPART suelen presentarse durante la transfusión o en las 6 horas siguientes, con frecuencia en el plazo de 1 o 2 horas. Por tanto, se debe vigilar a los receptores de IgIV e interrumpir inmediatamente la perfusión de IgIV en caso de reacciones adversas pulmonares. La LPART es una enfermedad potencialmente mortal, que se debe tratar inmediatamente en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de la inmunoglobulina, el incremento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se adoptan medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas de fabricación eficaces para eliminar e inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se

puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el VHA y el parvovirus B19.

Hay experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos contribuye de forma importante a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre este medicamento a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, se relacionan con un mayor número de notificaciones de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Los médicos deben considerar seriamente vigilar los niveles de hemoglobina de 24 a 48 horas tras finalizar la administración de IgIV en caso de sospecha de hemólisis. Si es necesaria otra perfusión, se recomienda encarecidamente vigilar los niveles de hemoglobina una semana después de la siguiente administración de IgIV en caso de sospecha de hemólisis. Se debe indicar a las familias que vuelvan al hospital si sus hijos desarrollan síntomas de hemólisis, como palidez, letargo, orina de color oscuro, disnea o palpitaciones.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis única (hasta un máximo de 2 g/kg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados tales como las vacunas del sarampión, rubeola, parotiditis o varicela durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses. Después de la administración de este medicamento, se debe dejar transcurrir un periodo de 3 meses antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, la alteración puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Diuréticos del asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

Población pediátrica

Aunque no se han realizado estudios de interacciones específicos en la población pediátrica, no se esperan diferencias entre los adultos y los niños

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento durante el embarazo en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, solo se debe administrar con precaución en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que los productos con IgIV atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales en el desarrollo del embarazo ni en el feto o el recién nacido.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en madres en periodo de lactancia en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, solo se debe administrar con precaución en madres en periodo de lactancia. Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna. No se prevén efectos negativos en niños/recién nacidos lactantes.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que desaparezcan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas humanas normales (con frecuencia decreciente) incluyen (ver también sección 4.4):

- escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada;
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB, y (raramente) anemia hemolítica que requiere transfusión;
- (raramente) una caída repentina de la tensión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, aun cuando el paciente no haya manifestado hipersensibilidad a la administración previa;
- (raramente) reacciones cutáneas pasajeras (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida);
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda;
- casos de meningitis aséptica reversible;
- casos de aumento de los niveles de creatinina sérica y/o aparición de insuficiencia renal aguda;
- casos de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART).

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$); 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.

Fuente de la base de datos de seguridad: ensayos clínicos en un total de 703 pacientes expuestos a Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión (con un total de 4378 perfusiones)

Sistema de clasificación de órganos de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Sinusitis, uretritis, infección vírica de las vías respiratorias altas	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica, linfocitosis	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Afonía	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares	Fotofobia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión arterial	Frecuentes	Poco frecuentes
	Crisis hipertensiva, hipotensión arterial, rubefacción, hiperemia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias, tos, congestión nasal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito urticaria	Frecuentes	Poco frecuentes
	Exfoliación cutánea, dermatitis, dermatitis de contacto, eritema palmar	Poco frecuentes	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor lumbar	Frecuentes	Poco frecuentes
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor de cuello	Poco frecuentes	Raras
Trastornos renales y urinarios	Hemoglobinuria	Poco frecuentes	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Pirexia	Frecuentes	Frecuentes
	Síndrome seudogripal, escalofríos, fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes

Sistema de clasificación de órganos de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
administración	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor torácico, reacción en el punto de inyección, malestar general	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la tensión arterial, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución de la hemoglobina, presencia de hemoglobina libre, aumento de la velocidad de sedimentación globular	Poco frecuentes	Raras
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Poco frecuentes	Raras

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 producir una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, entre ellos niños, personas de edad avanzada o pacientes con insuficiencia cardíaca o renal (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Se suele preparar a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donantes. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer los niveles anormalmente bajos de inmunoglobulina G hasta los

valores normales. El mecanismo de acción en aquellas indicaciones distintas al tratamiento de reposición no está totalmente establecido.

Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión se ajusta a un pH ligeramente ácido. Ya que Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión tiene baja capacidad de tampón, la sangre lo neutraliza rápidamente durante la perfusión. Incluso tras la administración de dosis altas de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión, no se registró ningún cambio en el pH de la sangre. La osmolalidad es de 258 mOsmol/kg de solución y, por tanto, se aproxima al intervalo normal (285-295 mOsmol/kg).

Ensayos clínicos realizados con Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión en pacientes con poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC):

En el ensayo de eficacia de IgIV-C en PDIC (estudio ICE), doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se investigó la eficacia y seguridad de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión en el tratamiento de la PDIC. Se aleatorizó un total de 117 pacientes con PDIC para recibir Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión o placebo cada tres semanas. La dosis de carga fue de 2 g/kg de peso corporal; la dosis de mantenimiento fue de 1 g/kg de peso corporal.

Las tasas de respondedores (determinadas mediante la mejoría en la puntuación de discapacidad de INCAT y el mantenimiento de una mejoría ≥ 1 durante el periodo de eficacia de 24 semanas) fueron significativamente más altas en el grupo de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión (54%) que en el grupo de placebo (21%, $p=0,0002$). La fuerza muscular determinada mediante la puntuación de MRC y la fuerza de agarre, así como la sensibilidad determinada mediante la puntuación de ISS, mejoraron significativamente más en el grupo de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión que en el grupo de placebo.

Debido al número limitado de pacientes ≥ 65 años incluidos en el estudio, no se pudo determinar un efecto preciso del tratamiento en cuanto a la puntuación de INCAT; para la fuerza de agarre, se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo a favor de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión.

De los respondedores, menos de la mitad respondió tras la dosis de carga (en la semana 3), pero la mayoría respondió tras la segunda dosis (en la semana 6). Los no respondedores cambiaron al tratamiento alternativo durante otro periodo de tratamiento de 24 semanas como máximo.

Se volvió a asignar aleatoriamente a todos los respondedores en una fase de extensión para un periodo de otros 6 meses de tratamiento de mantenimiento con Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión o con placebo. De los que anteriormente habían respondido a Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión, la tasa de recidiva observada fue significativamente más alta en los pacientes aleatorizados al placebo (42%) que en los aleatorizados a Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión (13%, $p=0,012$).

El estudio ICE ha demostrado la eficacia de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión a corto y a largo plazo en el tratamiento de PDIC. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Variable principal de valoración y otros resultados del estudio ICE

	Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión	Placebo	p
Tasa de respondedores durante el periodo de eficacia (variable principal de valoración)	54%	21%	0,0002
Probabilidad de recidiva en el periodo de extensión	13%	45%	0,013
Fuerza de agarre (kPA) ¹ (cambio desde el valor basal)			
Mano dominante	13,2	1,5	0,0008
Mano no dominante	13,3	4,3	0,005
Fuerza muscular (puntuación total de MRC ³) ¹ (cambio desde el valor basal)	3,3	0,2	0,001
Sensibilidad (puntuación de ISS ⁴) ² (cambio desde el valor basal)	-1,2	0,2	0,021

¹ Mejoría indicada por una cifra positiva

² Mejoría indicada por una cifra negativa

³ MRC: Consejo de Investigación Médica (*Medical Research Council*)

⁴ ISS: Puntuación total sensorial de INCAT

Ensayos clínicos realizados con Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión en pacientes con exacerbaciones de miastenia gravis:

El estudio de Zinman et al. (2007) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 51 pacientes para evaluar Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión 2 g/kg administrado en el transcurso de 2 días en exacerbaciones de miastenia gravis (MG). La variable principal de valoración de eficacia fue el cambio en la escala QMG desde el valor basal hasta el día 14. En el día 14, el cambio medio en la escala QMG fue -2,54 (p = 0,047). Sólo se observó un efecto clínicamente relevante sobre las exacerbaciones de MG en el subgrupo exploratorio de pacientes con MG de moderada a grave al inicio (puntuación QMG > 10,5), con un cambio medio de -3,39 (p = 0,010).

El soporte adicional proviene de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado, el cual también investigó la eficacia y la seguridad de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión en el tratamiento de las exacerbaciones de miastenia gravis. Un total de 49 pacientes fueron incluidos en el ensayo clínico para recibir una dosis única total de 2 g/kg de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión durante 2 días consecutivos (dosis de 1 g/kg por día). No participaron pacientes con anticuerpos anti-MuSK positivos.

La variable principal de valoración de eficacia fue el cambio en la escala de miastenia gravis cuantitativa (QMG, por sus siglas en inglés) desde el valor basal (día 0) hasta el día 14. Los cambios medios en la puntuación de la escala QMG fueron -6,4 para la población evaluable y -6,7 para la población de seguridad. El análisis de los resultados de las variables de valoración secundarias y exploratorias de eficacia (determinadas por las puntuaciones en las escalas QMG, MG-ADL y MG Composite) respaldó los resultados de la variable principal de valoración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina humana normal está completamente biodisponible en la circulación del paciente.

Distribución

Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, alcanzándose aproximadamente después de 3-5 días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular.

Eliminación

La inmunoglobulina humana normal tiene una semivida de unos 35 días determinada en pacientes con síndrome de deficiencia de anticuerpos primario y por lo tanto excede la de 21 días descrita en la literatura en sujetos sanos. Esta semivida puede variar entre pacientes, especialmente en casos de inmunodeficiencia primaria.

La IgG y los complejos de IgG se metabolizan en las células del sistema fagocítico mononuclear.

Población pediátrica

No se esperan diferencias en las propiedades farmacocinéticas en la población pediátrica.

Profilaxis pre-/post-exposición al sarampión

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes susceptibles para la *profilaxis pre-/post-exposición al sarampión*.

Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión cumple con el límite mínimo de la especificación de potencia para los anticuerpos contra el sarampión de 0,36 x el estándar del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La dosificación está basada en cálculos farmacocinéticos que tienen en cuenta el peso corporal, el volumen sanguíneo y la vida media de las inmunoglobulinas. Estos cálculos predicen un:

- Título sérico a los 13,5 días = 270 mUI/ml (dosis: 0,4 g/kg). Esto proporciona un margen de seguridad de más del doble respecto al título protector de la OMS que es de 120 mUI/ml
- Título sérico a los 22 días ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dosis: 0,4 g/kg)
- Título sérico a los 22 días ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dosis: 0,53 g/kg – profilaxis pre-exposición)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son un constituyente normal del organismo humano. Ya que la administración de inmunoglobulinas en estudios en animales puede dar lugar a la formación de anticuerpos, los datos preclínicos sobre seguridad son limitados. En los estudios realizados en animales con dosis agudas y subagudas, este medicamento no reveló ningún riesgo especial para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera). No congelar. Mantener en la caja exterior.

El medicamento se puede conservar en su caja exterior durante un único periodo de hasta 6 meses a temperatura ambiente (máximo 25°C). En este caso, el periodo de validez del medicamento caduca al final

del periodo de 6 meses. La nueva fecha de caducidad se debe anotar en la caja exterior. Sin embargo, la nueva fecha de caducidad no debe ser posterior a la fecha de caducidad impresa. A partir de ese momento, se debe utilizar o destruir el medicamento. No se puede volver a refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución para perfusión intravenosa en viales de vidrio de tipo I o II con tapón de caucho de clorobutilo.

Tamaños de envases:

Un vial de 10 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal

Un vial de 50 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal

Un vial de 100 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Un vial de 200 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal

Un vial de 400 ml contiene: 40 g de inmunoglobulina humana normal

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento debe alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes del uso. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o de color amarillo pálido. Las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos no deben utilizarse.

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.

Una vez abierto el envase, se debe perfundir el contenido inmediatamente.

No está permitido volver a conservar el medicamento, ni siquiera en nevera, por una posible colonización microbiana.

Si es necesario realizar una dilución antes de la perfusión, se puede utilizar una solución de 50 mg/ml de glucosa. No diluir con soluciones salinas.

Se debe evitar la administración simultánea de Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión y heparina a través de un dispositivo de administración de un solo lumen.

Las vías de perfusión se pueden irrigar con una solución de 50 mg/ml de glucosa o con solución de cloruro de sodio (9 mg/ml) y no se deben irrigar con heparina.

La vía heparinizada por la que se haya administrado Gamunex 100 mg/ml solución para perfusión se debe irrigar con una solución de 50 mg/ml de glucosa o con solución de cloruro de sodio (9 mg/ml) y no se debe irrigar con heparina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grifols Deutschland GmbH

Colmarer Straße 22

60528 Frankfurt

Alemania

Tel.: +49 69-660 593 100

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82255

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

Fecha de la primera autorización: 16/marzo/2018

Fecha de la última renovación: 02/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Instrucciones de empleo de los viales (viales de 50 ml, 100 ml, 200 ml y 400 ml únicamente)

Los viales se suministran con una etiqueta con un asa desprendible (Fig. 1). Después de introducir el equipo de perfusión (Fig. 2), invertir el vial y doblar hacia atrás la parte de la etiqueta correspondiente al asa (Fig. 3). **Presionar firmemente con el dedo** para crear un **pliegue** en cada lado donde el asa se une al resto de la etiqueta (Fig. 4). Colgar el vial del portaseros utilizando el asa resultante (Fig. 5).



Fig. 1



Fig. 2

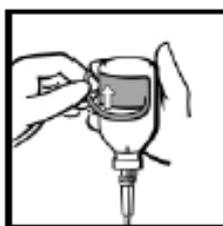


Fig. 3

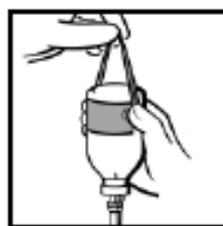


Fig. 4

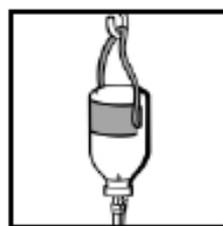


Fig. 5