

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver [la sección 4.8](#), en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xembify 200 mg/ml solución inyectable subcutánea

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgSC)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 200 mg
(pureza: al menos el 98 % es inmunoglobulina de tipo G (IgG))

Cada vial de 5 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 10 ml contiene: 2 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 20 ml contiene: 4 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 62%

IgG2 30%

IgG3 4,3%

IgG4 3,2%

El contenido máximo de IgA es 160 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma procedente de donantes humanos.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable subcutánea.

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

Xembify tiene un rango de osmolalidad aproximado de 280 a 404 mOsmol/kg y un rango de pH de 4,1 a 4,8.

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 (ver sección 4.4).
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado o están contraindicados.

- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes antes y después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento de reposición se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Tratamiento de reposición

El medicamento se debe administrar por vía subcutánea.

En el tratamiento de reposición, puede ser necesario individualizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica. Las siguientes pautas posológicas se indican a título orientativo.

La pauta posológica debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 5 a 6 g/l y tener por objetivo estar dentro de los valores de referencia normales de IgG sérica para la edad. Puede ser necesario administrar una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1 a 2,5 ml/kg) de peso corporal (pc). Puede ser necesario dividirla en varios días, con una dosis máxima diaria de 0,1 a 0,15 g/kg pc.

Una vez alcanzados unos niveles estables de IgG, se administrarán dosis de mantenimiento a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) hasta alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g/kg pc. Puede ser necesario inyectar cada dosis individual en diferentes zonas anatómicas.

Se deben medir y valorar los niveles mínimos junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infecciones, puede ser necesario incrementar la dosis a fin de alcanzar niveles mínimos mayores.

Población de edad avanzada

Ya que la dosis se administra en función del peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las afecciones mencionadas anteriormente, la dosis en la población de edad avanzada no se considera diferente de la de los pacientes de 18 a 65 años.

En los estudios clínicos se evaluó Xembify en 5 sujetos con IDP >65 años y no fue necesario realizar ningún ajuste específico de la dosis para alcanzar los niveles séricos de IgG deseados.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, puesto que la posología para cada indicación se administra en función del peso corporal y se ajusta al resultado clínico en las indicaciones del tratamiento de reposición.

Xembify se evaluó en 43 sujetos pediátricos con IDP de 2 a 16 años (inclusive), que incluían 28 sujetos de 12 años o menores. No se requirieron dosis pediátricas específicas para alcanzar los niveles séricos de IgG deseados.

Forma de administración

Vía subcutánea únicamente.

La perfusión subcutánea para el tratamiento domiciliario debe ser iniciada y supervisada por un profesional sanitario con experiencia en guiar a los pacientes para el tratamiento en casa. Se pueden utilizar bombas de perfusión adecuadas para la administración subcutánea de inmunoglobulinas. El paciente o un cuidador debe recibir formación sobre el uso de una bomba de perfusión, las técnicas de perfusión, el mantenimiento del diario de tratamiento, el reconocimiento y las medidas que se deben tomar en caso de presentar reacciones adversas graves.

Se puede inyectar Xembify en lugares tales como el abdomen, el muslo, la parte superior del brazo y el lateral de la cadera.

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente. El ajuste de la velocidad de perfusión y del volumen de perfusión por lugar se basa en la tolerabilidad del sujeto.

Se recomienda usar una velocidad inicial de administración de 10 ml/h/lugar de perfusión. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración se puede aumentar en intervalos de al menos 10 minutos a un máximo de 20 ml/h/lugar de perfusión para pacientes pediátricos y a un máximo de 25 ml/h/lugar de perfusión para adultos durante las dos perfusiones iniciales.

Si se tolera bien (ver sección 4.4) durante dos perfusiones, la velocidad de perfusión se puede aumentar gradualmente hasta 35 ml/h/lugar de perfusión.

Se puede utilizar más de una bomba simultáneamente. La cantidad de producto perfundido en un lugar concreto varía. En los niños se puede cambiar el lugar de perfusión cada 5-15 ml. En adultos, las dosis mayores de 30 ml se pueden dividir de acuerdo con la preferencia del paciente. No hay límite en el número de lugares de perfusión. Los lugares de perfusión deben estar separados por lo menos 5 cm. Los lugares de perfusión se deben alternar y se deben evitar las prominencias óseas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4). Xembify no se debe administrar por vía intravascular o intramuscular.

Pacientes que hayan presentado una reacción anafiláctica o una reacción sistémica grave a la administración de una inmunoglobulina humana.

Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y antecedentes de hipersensibilidad al tratamiento con una inmunoglobulina humana.

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.

Si Xembify se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Se debe respetar estrictamente la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Se debe supervisar estrechamente y observar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior.

A menudo, las posibles complicaciones se pueden evitar:

- inyectando el medicamento lentamente al inicio (sin superar 25 ml/h/lugar);
- garantizando que se supervisa cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que han cambiado de un producto alternativo de inmunoglobulina o cuando ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior, deben ser supervisados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión a fin de detectar posibles reacciones adversas.

Se debe observar al resto de pacientes durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o suspender la perfusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa. Las reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requieren una suspensión inmediata.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para shock.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. En particular, pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, para los que el tratamiento con medicamentos de IgG subcutáneos sigue siendo la única opción, se deben tratar con Xembify solo bajo estrecha supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una bajada de la tensión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Se han asociado al uso de inmunoglobulinas episodios tromboembólicos arteriales y venosos, incluidos el infarto de miocardio, el ictus, la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos trombóticos (como el uso de estrógenos, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o acontecimientos trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o congénitos, pacientes inmovilizados durante periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de los episodios tromboembólicos, incluidos la dificultad respiratoria, dolor y hinchazón de una extremidad, déficit neurológico localizado y dolor de pecho, y se les debe advertir que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas suelen aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento. El SMA puede ocurrir más en mujeres que en hombres. El SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas:

cefalea aguda, rigidez de cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presenten signos y síntomas de SMA se deben someter a un examen neurológico exhaustivo que incluya estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión del SMA en unos días y sin secuelas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de SMA. El SMA puede ocurrir con mayor frecuencia en el contexto de dosis altas y/o perfusión rápida.

Disfunción/insuficiencia renal

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulina, especialmente con medicamentos que contienen sacarosa (Xembify no contiene sacarosa). Estas reacciones incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones renales incluyen, entre otros, insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, edad superior a 65 años, sepsis, hiperviscosidad y paraproteinemia.

También se debe supervisar a los pacientes con insuficiencia renal, en particular a los pacientes con insuficiencia renal preexistente o con riesgo de insuficiencia renal aguda.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede afectar a algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo al test directo de antiglobulina (DAT, test directo de Coombs). En caso de dosis altas o de un grupo sanguíneo que no sea O, puede ocurrir hemólisis, por lo que se recomienda supervisión.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen 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 de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y otros patógenos.

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

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

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Xembify a un paciente, se deje constancia del nombre y del número de lote del medicamento a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas aplican tanto a adultos como a niños.

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 sarampión, rubéola, paperas y varicela durante un periodo de al menos 6 semanas y hasta 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, esta interacción puede persistir hasta 1 año.

Por tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas aplican tanto a adultos como a la población pediátrica.

Población de edad avanzada

Las interacciones enumeradas aplican a la población de edad avanzada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos controlados en cuanto a su uso durante el embarazo y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia.

Se ha demostrado que los productos con inmunoglobulina atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

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

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xembify sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, por ejemplo, mareos (ver sección 4.8). Los pacientes que hayan presentado 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

Ocasionalmente pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso repentino de la tensión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración anterior.

Con frecuencia pueden producirse reacciones locales en los lugares de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción cutánea.

Para información de seguridad relativa a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla de las reacciones adversas

La seguridad de Xembify administrado por vía subcutánea se evaluó en dos estudios de fase 3, prospectivos, abiertos, no controlados y multicéntricos en 110 hombres o mujeres, de 2 a 72 años, con inmunodeficiencia primaria (IDP) previamente tratados con IgIV/IgSC. Cuarenta y nueve (49) sujetos participaron en el estudio norteamericano y 61 sujetos en el estudio europeo.

Entre ambos estudios, ocho sujetos suspendieron el tratamiento con Xembify debido a las reacciones adversas, todas ellas de intensidad leve o moderada, excepto la insuficiencia de la válvula aórtica debida a una anomalía congénita.

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad (ninguna grave).

Frecuencia de reacciones adversas (RAs) con Xembify en el 1% o más de los sujetos y por perfusión en los estudios clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia por sujeto^a (N=110 sujetos)	Frecuencia por perfusión^b (N=4098 perfusiones)
Infecciones e infestaciones	Rinitis	3 (2,7%) frecuentes	4 (0,0010) poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	4 (3,6%) frecuentes	4 (0,0010) poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	3 (2,7%) frecuentes	3 (0,0007) raras
	Náuseas	2 (1,8%) frecuentes	2 (0,0005) raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Pápula	2 (1,8%) frecuentes	2 (0,0005) raras
	Prurito	2 (1,8%) frecuentes	2 (0,0005) raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3 (2,7%) frecuentes	3 (0,0007) raras
	Dolor de espalda	3 (2,7%) frecuentes	3 (0,0007) raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción local en el lugar de perfusión	35 (31,8%) muy frecuentes	125 (0,0305) frecuentes
	Pirexia	2 (1,8%) frecuentes	4 (0,0010) poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Disminución de la inmunoglobulina G en sangre	2 (1,8%) frecuentes	2 (0,0005) raras

^a La frecuencia por sujeto se calcula utilizando el número de sujetos con RAs, excluyendo las infecciones para las que existía al menos una posibilidad de una relación causal con Xembify, dividido por el número total de sujetos.

^b La frecuencia por perfusión se calcula utilizando el número de perfusiones asociadas a RAs, excluyendo las infecciones para las que existía al menos una posibilidad de una relación causal con Xembify, dividido por el número total de perfusiones.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso poscomercialización de Xembify: reacción local en el lugar de perfusión, como eritema e hinchazón, disnea, fatiga, dolor, náuseas y cefalea. No siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia de estas reacciones.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica sean iguales que en los 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

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulina humana normal para administración extravascular, código ATC: J06BA01

Mecanismo de acción

Xembify proporciona un amplio espectro de anticuerpos opsonizantes y neutralizantes de inmunoglobulina G (IgG) frente a agentes bacterianos, víricos, parasitarios y micoplásmicos y sus toxinas. El papel de estos anticuerpos y el mecanismo de acción de Xembify no se conocen por completo.

Efectos farmacodinámicos

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG 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 estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer los niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a los valores normales.

Eficacia clínica en la IDP

En el estudio europeo, un total de 61 sujetos con síndromes de inmunodeficiencia primaria de entre 2 y 69 años fueron tratados con Xembify durante un máximo de 52 semanas. La dosis media administrada cada semana fue de 125,5 mg/kg de peso corporal. De este modo, se alcanzaron niveles mínimos de IgG sostenidos con una concentración media de 947,64 mg/dl durante el periodo de tratamiento. Los sujetos recibieron un total de 3045 perfusiones semanales de Xembify. La tasa anual de infecciones bacterianas graves (IBGs) fue de 0,017 por sujeto-año (límite de confianza superior del 99% unilateral: 0,036), que reflejaba un sujeto con neumonía tratado con antibióticos orales como paciente ambulatorio con resolución en 4 días.

En el estudio norteamericano, un total de 49 sujetos con síndromes de inmunodeficiencia primaria de entre 2 y 72 años fueron tratados con Xembify durante un máximo de 24 semanas. La dosis media administrada cada semana fue de 178,9 mg/kg de peso corporal. De este modo, se alcanzaron niveles mínimos de IgG sostenidos con una concentración media de 1244,84 mg/dl durante el periodo de tratamiento. Los sujetos recibieron un total de 1053 perfusiones semanales de Xembify. La tasa anual de IBGs durante el tratamiento con Xembify fue de 0,049 por sujeto-año (límite de confianza superior del 99% unilateral: 0,110), que reflejaba un sujeto con sepsis debido a la mordedura de un gato.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Xembify se ha establecido en sujetos pediátricos. Xembify se evaluó en 28 sujetos pediátricos con IDP de 2 a 12 años (ambos inclusive) y en 15 sujetos pediátricos de más de 12 a menos de 17 años. No hubo diferencias en los perfiles farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia en comparación con los sujetos adultos. No se necesitaron requisitos posológicos pediátricos específicos para alcanzar los niveles séricos de IgG deseados. No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre los pacientes adultos y pediátricos de los estudios con IDP.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xembify en todos los grupos de la población pediátrica en la inmunodeficiencia primaria para recién nacidos prematuros y/o a término (0-27 días) y para lactantes y niños pequeños (28 días a 23 meses). Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Población de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre los sujetos con IDP >65 años y los sujetos con IDP de 18 a 65 años. En los estudios clínicos se evaluó Xembify en 5 pacientes con IDP >65 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea de Xembify, los niveles séricos máximos se alcanzan después de aproximadamente tres días.

Distribución

Administración semanal

En un ensayo clínico con Xembify (n = 61) realizado en Europa, los sujetos alcanzaron niveles mínimos de IgG sostenidos (mediana de 909,10 mg/dl) durante un periodo de 52 semanas al recibir una mediana de dosis semanales de 113,0 mg/kg de peso corporal. Los datos del ensayo clínico de Xembify demuestran que los niveles mínimos de IgG en suero pueden mantenerse con pautas posológicas de 400 mg a 848 mg/kg de peso corporal/4 semanas.

Resumen de las concentraciones mínimas en estado estacionario de IgG total durante las fases de la pauta previa y SC (población de IgG)

	Concentración mínima durante la fase de la pauta previa (mg/dl)		Concentración mínima durante la fase SC (mg/dl)	
Estadística	Media de la concentración mínima ^a	Media de la concentración mínima ^b	Proporción de concentración mínima, SC/pauta previa	
n	59	59	59	
Media ± DE	891,37±165,943	947,64±150,262	1,078±0,1425	
CV%	18,6	15,9	13,22	
Mediana	874,00	909,10	1,050	
Mín., máx.	516,5, 1255,0	629,2, 1340,8	0,83, 1,54	
Media geométrica	875,96	936,48	1,069	

^a La media de las concentraciones mínimas en la fase de la pauta previa se calcula como la media de las concentraciones mínimas mientras los sujetos recibían su pauta reconstitutiva de la IgG comercial anterior.

^b La media de las concentraciones mínimas en la fase subcutánea (SC) (mientras recibían Xembify) se calcula como la media de las concentraciones mínimas en las visitas SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52 y SC#53.

La farmacocinética de Xembify se evaluó en el estudio de fase 3 de eficacia y seguridad en 27 pacientes adultos con IDP. Los resultados farmacocinéticos se presentan en la siguiente tabla.

Parámetros farmacocinéticos de IgG total en suero para Xembify (población PK)

Estadística	Parámetros farmacocinéticos		
	AUC _{0-7 días} (h*mg/dl)	C _{máx} (mg/dl)	T _{máx} (h)
n	27	27	27
Media (DE)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Mediana	172369,0	1080,0	68,80
Mín., máx.	132728, 250410	828, 1610	0,0, 166,8
Media geométrica	175002,1	1112,2	
IC del 90% para la media geométrica	165652,5, 184879,5	1055,1, 1172,4	

IC = intervalo de confianza; CV = coeficiente de variación; DE = desviación estándar

Administración de la dosis una vez a la semana, cada dos semanas o con más frecuencia (2-7 veces por semana)

La caracterización farmacocinética (PK) de la administración cada dos semanas o con más frecuencia de Xembify se llevó a cabo mediante una modelización y simulación basadas en la PK poblacional. Los datos de la concentración de IgG en suero consistieron en 1841 muestras de 95 sujetos pediátricos y adultos únicos con IDP. En comparación con la administración semanal, la modelización y la simulación PK predijeron que la administración de Xembify cada dos semanas, con el doble de la dosis semanal, da lugar a una exposición de IgG superpuesta a lo largo de un intervalo completo de 2 semanas. Además, la modelización y la simulación PK predijeron que, con la misma dosis semanal total, las perfusiones de Xembify administradas de 2 a 7 veces por semana (administración frecuente) también dan lugar a una exposición de IgG superpuesta a lo largo de todo el intervalo de tratamiento.

Eliminación

Las IgG y los complejos de IgG se descomponen en células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

No hay diferencias teóricas ni observadas en la acción de las inmunoglobulinas en los niños en comparación con los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según las pruebas de toxicología.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina (E 640)
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

3 años

Una vez abierto el vial, se recomienda que la solución se use inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
 - Xembify se puede conservar a temperaturas que no excedan los 25°C durante un máximo de 6 meses en cualquier momento antes de la fecha de caducidad.
 - El día que se saca el medicamento de la nevera, escribir en el espacio “Fecha de eliminación” provisto en la caja la fecha de 6 meses después de ese momento o la fecha de caducidad impresa en la solapa de la caja, la que sea antes.
 - Si se conserva a temperatura ambiente, no vuelva a meter el medicamento en la nevera. Usar el medicamento antes de la “Fecha de eliminación” o eliminarlo.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Administrar lo antes posible después de transferir Xembify del vial a la jeringa.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

5, 10, 20 o 50 ml de solución en un vial de vidrio transparente con un tapón de clorobutilo, una cápsula de aluminio, una tapa de plástico y un precinto de seguridad que garantizan la integridad del envase.

Tamaños del envase:

1 ó 10 viales que contienen 1 g de inmunoglobulina humana normal en 5 ml de solución inyectable subcutánea

1, 10 ó 20 viales que contienen 2 g de inmunoglobulina humana normal en 10 ml de solución inyectable subcutánea

1 ó 20 viales que contienen 4 g de inmunoglobulina humana normal en 20 ml de solución inyectable subcutánea

1 ó 10 viales que contienen 10 g de inmunoglobulina humana normal en 50 ml de solución inyectable subcutánea

Cada caja contiene 1, 10 ó 20 viales de Xembify y 1 prospecto.

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 (entre 20°C y 37°C) antes de su uso.

No agitar.

Los productos se deben inspeccionar visualmente antes de la administración. Las soluciones que estén descoloridas, 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.

Instrucciones de uso

Vía subcutánea únicamente.

Antes del uso, deje que la solución alcance la temperatura ambiente o corporal (entre 20°C y 37°C).

No agitar.

Siga los siguientes pasos y utilice una técnica aséptica para administrar Xembify.

1. Inspeccione los viales: inspeccione la claridad, el color y la fecha de caducidad.

2. Prepárese para la perfusión:

Reúna los materiales: El (los) vial(es) de Xembify, los materiales auxiliares, el contenedor para objetos punzantes, el diario/registro de tratamiento del paciente y la bomba de perfusión.

Prepare una zona de trabajo limpia.

Lávese las manos.

3. Retire la cápsula de cierre protectora del vial para dejar al descubierto el centro del tapón.

4. Limpie el tapón con alcohol y déjelo secar.

5. Utilizando una jeringa y una aguja estériles, prepárese para extraer Xembify inyectando primero una cantidad de aire en el vial equivalente a la cantidad de Xembify que se va a extraer. A continuación, extraiga el volumen deseado de Xembify. Si se necesitan varios viales para obtener la dosis deseada, repita este paso.

(Figura 1)



Figura 1

6. Utilice Xembify lo antes posible, para evitar la posible formación de partículas causadas por jeringas siliconadas.

7. Siga las instrucciones del fabricante para preparar la bomba y el tubo de administración. Asegúrese de cebar el tubo de administración para garantizar que no queda aire en el tubo o la aguja, llenando el tubo/la aguja con Xembify.

8. Seleccione el número y la localización de los lugares de inyección. Alterne los lugares para cada administración.

(Figura 2)

Perfunda Xembify en el abdomen, el muslo, la parte superior del brazo, los costados, la espalda y/o el lateral de la cadera.

Evite zonas óseas, cicatrices, zonas de inflamación, infecciones superficiales o vasos sanguíneos.

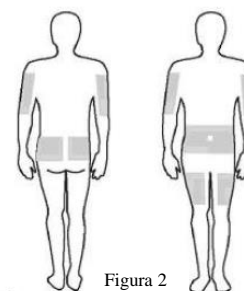


Figura 2

9. Limpie el (los) lugar(es) de inyección con una solución antiséptica con un movimiento circular desde el centro del lugar hacia el exterior. Los lugares deben estar limpios, secos y separados por al menos 5 cm. (Figura 3)

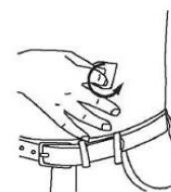


Figura 3

10. Sujete la piel entre dos dedos (pellizque al menos 2,5 cm de piel) e inserte la aguja a un ángulo de 90 grados en el tejido subcutáneo. (Figura 4)



Figura 4

11. Después de insertar cada aguja, asegúrese de que no haya entrado accidentalmente en un vaso sanguíneo. Acople una jeringa estéril al extremo del tubo de administración cebado, tire del émbolo y, si ve sangre, retire y deseche la aguja y el tubo de administración. (Figura 5)



Figura 5

12. Repita los pasos de cebado e inserción de la aguja utilizando una aguja y un tubo de administración nuevos y un lugar de perfusión nuevo. Asegure la aguja en su sitio poniendo una gasa estéril o un apósito transparente sobre el lugar.

13. En las dos perfusiones iniciales, se empezará con una velocidad de perfusión de 10 ml por hora por lugar de perfusión. Si se tolera bien, y no experimenta reacciones adversas (ver sección 4.4), se puede incrementar la velocidad cada 10 minutos a un máximo de 20 ml por hora por lugar de perfusión en niños y adolescentes, y 25 ml por hora por lugar de perfusión en adultos. Si se tolera bien durante dos perfusiones, la velocidad de perfusión se puede aumentar gradualmente hasta 35 ml por hora por lugar de perfusión.

Asegúrese de que los lugares de perfusión estén separados por al menos 5 cm en pacientes de todas las edades. El número de lugares de perfusión queda a criterio médico. En adultos, las dosis mayores de 30 ml se pueden dividir de acuerdo con la preferencia del paciente. No hay límite en el número de lugares de perfusión.

Los niños necesitarán un volumen total menor para una dosis específica de Xembify (mg/kg de peso corporal) que los adultos. El médico puede elegir un volumen menor por lugar para los niños y/o menos lugares de perfusión para obtener la dosis total deseada, dependiendo de las necesidades del niño.

El volumen total de la dosis de Xembify se divide por el volumen deseado (ml/lugar) para obtener el número de lugares de perfusión a utilizar.

14. Registre la información sobre la perfusión (por ejemplo, número de lote, fecha de caducidad, dosis, fecha, hora, lugar(es) de perfusión, efectos adversos) en un registro de tratamiento del paciente o en un registro de perfusión.

15. Deseche la(s) aguja(s) y la(s) vía(s) de perfusión en un contenedor adecuado. Siga las instrucciones del fabricante para el almacenamiento de la bomba de perfusión.

Deseche el (los) vial(es) parcialmente utilizado(s).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86544

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

Marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

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/>).