

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ig Vena 50 g/l solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV).

Un ml de solución contiene:

Inmunoglobulina humana normal 50 mg
(pureza de al menos el 95% de IgG)

Cada vial de 20 ml contiene:	1 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 50 ml contiene:	2,5 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 100 ml contiene:	5 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 200 ml contiene:	10 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases IgG (valores aproximados):

IgG₁ 62,1 %

IgG₂ 34,8 %

IgG₃ 2,5 %

IgG₄ 0,6 %

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido

El producto contiene 100 mg de maltosa por ml.

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

Terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción deficiente de anticuerpos;
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y **fracaso comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)*** o concentración de IgG en suero de <4 g/l.

*PSAF= incapacidad de lograr al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

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

- Trombocitopenia inmune primaria (TIP), 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 (junto con ácido acetilsalicílico; ver sección 4.2);
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC);
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

4.2 Posología y forma de administración

La terapia de reemplazo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación 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 requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación debe conseguir una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente perfusión) de por lo menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio del tratamiento para establecer el equilibrio (estado estacionario 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 tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosis a fin de alcanzar concentraciones mínimas más altas.

Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)

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

Las concentraciones mínimas de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de la infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones; puede ser necesario un aumento en pacientes con infección persistente; se puede considerar una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

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

El tratamiento puede repetirse en caso de recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la dosis en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse 2,0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Dosis inicial: 2 g/kg en 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg durante 1-2 días consecutivos cada 3 semanas.

Se debe evaluar el efecto del tratamiento después de cada ciclo. Si no se observa ningún efecto en el tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo quedará sujeto al criterio del médico en función de la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días consecutivos.

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

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si no se observa ningún efecto en el tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo quedará sujeto al criterio del médico en función de la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyecciones
<u>Terapia de reemplazo:</u>		
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 (tal como se definen en 4.1.)	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
<u>Inmunomodulación:</u>		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 -1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el día 1, con posibilidad de repetir una vez en un plazo de 3 días durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	en una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	en dosis divididas durante 2-5 días cada 3 semanas durante 1-2 días

Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	cada 2-4 semanas
	o	o
	2 g/kg	cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

PDIC

Debido a que se trata de una enfermedad rara y, en consecuencia, al bajo número total de pacientes, solamente se dispone de experiencia limitada sobre el uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC; por tanto, solamente hay disponibles datos de la literatura. Sin embargo, los datos publicados son consistentes en mostrar que el tratamiento con IgIV es igualmente efectivo en adultos y niños, tal como es el caso para las indicaciones ya establecidas de IgIV.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La inmunoglobulina humana normal debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,46 - 0,92 ml/kg/h (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa, debe reducirse la velocidad de administración o suspenderse la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/h (40 gotas/minuto).

En pacientes con IDP que toleran la velocidad de perfusión de 0,92 ml/kg/h, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/h, 4 ml/kg/h, hasta un máximo de 6 ml/kg/h, cada 20-30 minutos y solo si el paciente tolera bien la perfusión.

En general, la dosis y las velocidades de perfusión deben establecerse individualmente conforme a las necesidades del paciente. Dependiendo del peso corporal, de la dosis, y la aparición de reacciones adversas, el paciente tal vez no alcance la velocidad máxima de perfusión. En caso de reacciones adversas, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reanudarse a la velocidad de perfusión adecuada para el paciente.

Ver también la sección 6.6

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos (0 a 18 años) y personas de edad avanzada (> 64 años de edad), la velocidad inicial de administración debe ser 0,46 - 0,92 ml/kg/h (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si se tolera bien y dependiendo de las condiciones clínicas del paciente, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/kg/h (40 gotas/minuto).

4.3 Contraindicaciones

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

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que han desarrollado anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contenga IgA puede provocar anafilaxia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento contiene 100 mg de maltosa por ml como excipiente. La interferencia de la maltosa en el análisis de glucosa en la sangre puede resultar en lecturas falsamente elevadas de glucosa y, en consecuencia, en la administración inapropiada de insulina, causando hipoglucemia que pone en peligro la vida del paciente y puede causar su muerte. Asimismo, casos reales de hipoglucemia podrían quedarse sin tratamiento si el estado de la hipoglucemia queda enmascarado por los falsos valores elevados de glucosa. *Para más detalles, ver la sección 4.5.* Consulte más adelante la información sobre la insuficiencia renal aguda.

Este medicamento contiene aproximadamente 3 mmol/litro (o 69 mg/litro) de sodio. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener esto en consideración.

Trazabilidad

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

Precauciones de uso

Con frecuencia, las complicaciones potenciales pueden evitarse si se asegura que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante una primera inyección lenta del producto (velocidad de administración 0,46 - 0,92 ml/kg/h);
- sean monitorizados atentamente para detectar cualquier síntoma durante el periodo de perfusión. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que han cambiado de producto IgIV, o cuando ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior, deben monitorizarse en el hospital 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 al menos durante 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

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

En caso de reacción adversa, debe reducirse la velocidad de administración o suspenderse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa.

Reacción a la perfusión

Algunas reacciones adversas (tales como cefalea, rubefacción, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor de la parte baja de la espalda, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión recomendada descrita en la sección 4.2.

Los pacientes han de ser atentamente controlados y cuidadosamente observados por si aparece algún síntoma durante el periodo de perfusión.

Las reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia

- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior
- en pacientes con una infección no tratada o con una inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

La anafilaxia se puede desarrollar en pacientes:

- con IgA indetectable que tengan anticuerpos anti-IgA
- que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, se debe proceder de acuerdo con el tratamiento médico estándar.

Tromboembolismo

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV con la aparición de eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se suponen que están relacionados con el incremento relativo de la viscosidad sanguínea por el alto flujo de la inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Se debe tener precaución al prescribir y administrar la IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y con antecedentes de enfermedad vascular o eventos trombóticos, pacientes con trombofilia congénita o adquirida, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

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

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 los factores de riesgo tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Deben valorarse los parámetros renales antes de la administración de IgIV, especialmente en pacientes con un posible riesgo elevado de sufrir insuficiencia renal aguda, y también en los intervalos apropiados. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, se deben administrar los medicamentos de IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable. En caso de insuficiencia renal, debe considerarse la suspensión del tratamiento con IgIV.

Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los medicamentos con IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellos que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de medicamentos con IgIV que no contengan tales excipientes. Ig Vena contiene maltosa. (Ver excipientes arriba).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados con el tratamiento con IgIV.

El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas con varios cientos de mg/dl.

El SMA suele ocurrir con más frecuencia asociado a tratamientos con altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Los pacientes que muestren estos signos y síntomas, deben recibir una exploración neurológica exhaustiva, incluidos estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a remisiones del SMA en varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los medicamentos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse como consecuencia del tratamiento con IgIV debido al aumento de la captación de glóbulos rojos. Deben vigilarse los signos y síntomas de hemólisis en los pacientes que reciben IgIV. (Ver sección 4.8).

Neutropenia/Leucopenia

Después del tratamiento con IgIV se ha notificado un descenso transitorio en el número 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 en unos 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En ocasiones se ha notificado edema pulmonar agudo no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)] en pacientes que han recibido IgIV. TRALI se caracteriza por una hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI generalmente se desarrollan durante o a las 6 horas tras la transfusión, normalmente a las 1-2 horas. Por lo tanto, se deben monitorizar los receptores de IgIV y la administración de IgIV deberá suspenderse inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato en una unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la administración de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre de los pacientes puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir en algunas pruebas serológicas para detectar anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

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, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus con envoltura como VIH, VHB, VHC y VHA sin envoltura.

Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado en los virus sin envoltura tales como el parvovirus B19.

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

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Ig Vena a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Se han notificado casos de glucosuria en pacientes pediátricos después la administración de Ig Vena. Estos eventos suelen ser leves y transitorios, sin signos clínicos.

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml como excipiente. En los túbulos renales, la maltosa se hidroliza en glucosa, que se reabsorbe y, generalmente se excreta muy poco en la orina. La reabsorción de glucosa está determinada por la edad. El aumento transitorio de maltosa en el plasma puede exceder la capacidad renal de re-absorción de azúcares y dar resultados positivos en el test de glucosa en orina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados como sarampión, rubeola, 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 pasar un intervalo de 3 meses antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, la alteración puede durar hasta 1 año. Por tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

Análisis de glucosa en la sangre

Algunos sistemas de análisis de glucosa en sangre (por ejemplo, aquellos basados en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH-PQQ) o métodos de glucosa-colorante-oxidoreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig Vena como glucosa. Esto puede resultar en lecturas falsamente elevadas de glucosa durante una perfusión y por un periodo de aproximadamente 15 horas después de finalizar la perfusión y, por consiguiente, en la administración inadecuada de insulina, causando hipoglucemia que puede poner en peligro la vida del paciente o incluso causar la muerte. Asimismo, es posible que los casos de hipoglucemia real no se traten si el estado hipoglucémico resulta enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas. Por tanto, cuando se administra Ig Vena u otros medicamentos parenterales que contienen maltosa, la medición de glucosa en la sangre debe efectuarse empleando un método específico para glucosa.

Se debe revisar detenidamente la información sobre el producto del sistema de medición de glucosa en la sangre, incluyendo el de las tiras reactivas, para determinar si el sistema es adecuado para su uso con medicamentos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna duda, comuníquese con el fabricante del sistema de medición para determinar si el sistema es adecuado para su uso con medicamentos parenterales que contienen maltosa.

Población pediátrica

Si bien no se han realizado estudios específicos de interacción en la población pediátrica, no deben esperarse diferencias entre niños y adultos.

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 lo tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha demostrado que los medicamentos con IgIV atraviesan la placenta de manera más intensa durante el tercer trimestre.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto ni en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna humana. No se esperan efectos negativos en los recién nacidos que estén siendo amamantados o en los lactantes.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas relacionadas con Ig Vena. Los pacientes que sufran reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que estas desaparezcan para poder conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas normales humanas (en frecuencia descendente) abarcan (ver también la sección 4.4):

- escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor de la parte baja de la espalda
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB y (en raras ocasiones), anemia hemolítica que requiere transfusión
- (raramente) un descenso repentino de la presión arterial y, en casos aislados, shocks anafilácticos, incluso aunque el paciente no haya demostrado ningún tipo de hipersensibilidad en administraciones previas
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo: frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de aumento del nivel de creatinina sérica y/o aparición de insuficiencia renal aguda
- casos de lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

La seguridad de Ig Vena se evaluó en cuatro estudios clínicos en los que se administró un total de 1189 perfusiones. El estudio PDIC incluyó 24 pacientes con Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante (PDIC) recibiendo Ig Vena, con un total de 840 perfusiones administradas. En el estudio IDP, se enrolaron 16 pacientes con Inmunodeficiencia Primaria (IDP) y recibieron un total de 145 perfusiones. El estudio ITP enroló 15 sujetos con Trombocitopenia Inmune (TIP) con un total de 80 perfusiones administradas. En el estudio ID/TIP, se enrolaron 43 pacientes con Inmunodeficiencia (ID) o con TIP y recibieron un total de 124 perfusiones.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes tablas siguen la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas de estudios clínicos y la Tabla 2 muestra las reacciones adversas post-comercialización.

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias de efectos indeseables en estudios clínicos se basan en porcentaje por perfusiones (número total de perfusiones: 1189).

Las reacciones adversas reportadas como experiencia post-comercialización se listan con frecuencia desconocida ya que su reporte es voluntario y proviene de una población de tamaño desconocido, y no es posible estimar de forma fiable la frecuencia de estas reacciones.

Fuente de la base de datos de seguridad (por ejemplo, de estudios clínicos, estudios de seguridad posteriores a la autorización y/o informes espontáneos)

Tabla 1
Frecuencia de las Reacciones Adversas de los Estudios Clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, somnolencia	Frecuente	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente	Poco frecuente
	Mialgia	Frecuente	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, pirexia	Frecuente	Rara

Tabla 2
Reacciones adversas post-comercialización

MedDRA SOC	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	No conocida	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis, anemia hemolítica	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, hipersensibilidad	No conocida	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, cefalea, mareo, temblor, parestesia	No conocida	No conocida
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio, cianosis, taquicardia, bradicardia, palpitaciones	No conocida	No conocida
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda, embolia, hipotensión, hipertensión, palidez	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, tos	No conocida	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, urticaria, eritema, dermatitis, erupción cutánea, prurito, eccema, hiperhidrosis	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, rigidez	No conocida	No conocida

Tabla 2			
Reacciones adversas post-comercialización			
MedDRA SOC	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
	musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la inyección, pirexia, escalofríos, dolor torácico, edema facial, malestar general	No conocida	No conocida
Exploraciones complementarias	Disminución de la presión arterial, aumento de la creatinina en sangre	No conocida	No conocida

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

Población pediátrica

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

Se ha observado glucosuria transitoria tras la administración de Ig Vena en pacientes pediátricos.

Este evento podría deberse a la maltosa contenida en Ig Vena y a la diferente capacidad de los túbulos renales para reabsorber la glucosa, que es un mecanismo dependiente de la edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede producir una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencias cardíacas o renales (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 de IgG presentes en la población normal. Se prepara habitualmente a partir de mezclas plasma de no menos de 1000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a los valores normales.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de reemplazo no se ha aclarado completamente.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron cuatro estudios clínicos con Ig VENA: tres estudios de eficacia y seguridad en pacientes con Inmunodeficiencia Primaria (IDP), Trombocitopenia Inmune (TIP) y Poliloneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC); y un estudio sobre la seguridad y la tolerancia de Ig VENA a velocidades de perfusión aumentadas en pacientes con Inmunodeficiencia (ID) o TIP.

Un estudio de fase III, prospectivo y abierto, en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria (KB028) evaluó el perfil farmacocinético de Ig VENA como objetivo primario. Los objetivos secundarios fueron la eficacia terapéutica en términos de profilaxis de episodios de infección, y seguridad en términos de tolerabilidad a corto plazo. Quince pacientes, de los 16 enrolados, de edades entre 28 y 60 años, fueron evaluados en cuanto a eficacia y tratados durante 24 semanas con Ig VENA (total de 140 perfusiones). El perfil farmacocinético de Ig VENA mostró una semivida terminal consistente con los datos reportados en la literatura, con un valor de 26,4 días. Un paciente desarrolló neumonía después de 18 semanas de terapia con Ig VENA, pero este paciente había sufrido de infecciones pulmonares graves también en los 10 años anteriores. No se reportaron infecciones graves en ninguno de los otros pacientes enrolados. Los datos generados en el estudio KB028 indican que Ig VENA es seguro y efectivo para el tratamiento de síndromes de inmunodeficiencia primaria.

El estudio TIP (KB027) fue un ensayo prospectivo de fase III, abierto, para la evaluación de la eficacia y tolerabilidad de Ig VENA en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica. El objetivo primario fue la evaluación del aumento del recuento de plaquetas. Los objetivos secundarios fueron: reducción de eventos hemorrágicos, duración de la respuesta plaquetaria e incidencia de EA. Quince pacientes recibieron una dosis total de 2 g/kg cada uno, subdividida en 5 perfusiones diarias de 400 mg/kg en días consecutivos. Se administró un segundo ciclo de 2 g/kg de peso corporal a un paciente durante los primeros 14 días. El número total de perfusiones aplicadas fue de 80. Todos los pacientes enrolados alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$, excepto uno que recibió un segundo ciclo de terapia, pero no alcanzó el recuento de plaquetas previsto (tasa de respuesta del 93,3%, IC del 90% de 68,1 a 99,8). No se notificaron eventos adversos. Los resultados obtenidos en el estudio KB027 demostraron la tolerabilidad y la eficacia terapéutica de Ig VENA en pacientes con TIP.

En el estudio de fase III KB057 para la evaluación de la tolerabilidad y la seguridad de Ig VENA a dosis de perfusión aumentadas, se incluyeron 43 pacientes adultos: 38 pacientes con ID y 5 con TIP que recibieron Ig VENA en las dosis aprobadas según ambas indicaciones. Treinta y siete pacientes con ID fueron observados durante 3 perfusiones y 1 paciente con ID durante 2 perfusiones. Cuatro pacientes con TIP recibieron la dosis prevista en 2 perfusiones diarias, mientras que 1 paciente recibió una perfusión en 3 días. (total de 124 perfusiones). En la perfusión 2, veintiocho de los 43 pacientes fueron infundidos a la velocidad máxima de 8 ml/kg/h; 13 de los 43 pacientes alcanzaron una velocidad máxima de perfusión de 6 ml/kg/h, porque su perfusión terminó antes de que pudieran pasar al siguiente incremento de velocidad de perfusión. Durante el ensayo clínico, dos pacientes no alcanzaron los 8 ml/kg/h porque desarrollaron 3 eventos adversos durante la perfusión a velocidades de perfusión inferiores. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la administración de Ig VENA a una velocidad de perfusión creciente fue bien tolerada tanto en pacientes con ID como en aquellos con TIP y que la velocidad de perfusión podía aumentar hasta un máximo de 6 ml/kg/h y, en un número limitado de pacientes, hasta 8 ml/kg/h. Se notificaron reacciones adversas en menos del 10% de los pacientes con ID y fueron reacciones generalmente relacionadas con la administración de IVIg (por ejemplo, pirexia, dolor de espalda, mialgia, astenia, somnolencia y fatiga). No se notificaron reacciones adversas graves ni reacciones locales en el sitio de perfusión.

Estudio clínico con Ig VENA en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC):

El estudio doble ciego, controlado, de fase III, sobre tolerabilidad y eficacia del tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa frente a dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa (MPIV) en PDIC (KB034) se realizó sobre un total de 46 pacientes adultos con PDIC,

randomizados para recibir o *Ig VENA* (dosis: 2g/kg/mes en 4 días consecutivos durante 6 meses) o MPIV (dosis: 2 g/mes en 4 días consecutivos durante 6 meses).

Diez de los 21 pacientes tratados con MPIV (47.6%) completaron los 6 meses del estudio en comparación con 21/24 con *Ig VENA* (87,5%) ($p = 0,0085$). La probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento fue significativamente mayor con MPIV que con *Ig VENA* a los 15 días, 2 meses y 6 meses. De los 11 pacientes que discontinuaron MPIV, ocho lo hicieron por empeoramiento progresivo después del inicio del tratamiento (5 pacientes) o fallo en la mejora después de dos ciclos de tratamiento (3 pacientes), uno tuvo eventos adversos (gastritis) (9,1%) y dos abandonaron voluntariamente (18,2%). Tres pacientes discontinuaron *Ig VENA* por empeoramiento progresivo tras el inicio de la terapia (dos pacientes), o por ausencia de mejoría después de dos ciclos de terapia (un paciente). Todos los pacientes que empeoraron o no mejoraron después de MPIV o *IgIV* fueron cambiados a una terapia alternativa mientras que los tres que discontinuaron MPIV por eventos adversos o por abandono voluntario, rechazaron la terapia posterior.

Los resultados con respecto a los criterios secundarios del estudio se resumen en la tabla debajo (diferencias significativas en negrita):

Criterios secundarios	<i>Población con intención de tratar (ITT)</i>			<i>Población por protocolo (PP)</i>		
	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	valor-p	IgVENA 10 g/200 ml	MPIV	valor p
Tasa de recaídas*	45,8% (n 11/24)	52,4% (n 11/21)	0,7683	38,1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	0,0317
(Puntuación de la suma MRC) [delta (valor-p)]	+4,7 (0,0078)	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 (0,0469)	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (valor-p)	0,0004	0,1877	0,3444	0,0057	0,2622	0,9065
Puntuación vibratoria - Maléolo medial derecho (valor-p)	<0,0001	0,6515	0,0380	0,0009	0,2160	0,4051
Fuerza del puño derecho [delta (valor-p)]	+19,4 (0,0005)	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 (0,0044)	+14,7 (0,0156)	0,5012
Fuerza del puño izquierdo [delta (valor-p)]	+16,9 (0,0011)	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 (0,0014)	+10,5 (0,0156)	0,3330
Tiempo en 10 metros [delta (valor-p)]	-3,2 (0,0025)	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 (0,0043)	-2,0 (0,4453)	0,2899
Escala ONLS)(valor-p)	0,0006	0,0876	0,4030	0,0033	0,0661	0,8884
Escala de Rankin (valor-p)	0,0006	0,0220	0,3542	0,0132	0,2543	0,8360
Escala de Rotterdam [delta (valor-p)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL (Calidad de vida)	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

*ITT: durante todo el estudio (12 meses); PP: fase de seguimiento (6 meses)

Población pediátrica

Los datos publicados relativos a los estudios de eficacia y seguridad no han revelado grandes diferencias entre los adultos y los niños que padecen el mismo trastorno.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

La inmunoglobulina humana normal tiene una semivida de aproximadamente 26 días. Esta semivida puede variar según el paciente, sobre todo en casos de inmunodeficiencia primaria.

Las IgG y los complejos IgG se catabolizan en las células, en el sistema retículo endotelial.

Población pediátrica

Los datos publicados sobre estudios de farmacocinética no han revelado diferencias mayores entre adultos y niños con el mismo trastorno.

No existen datos sobre propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos con PDIC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Además, ya que la administración de inmunoglobulinas en estudios animales puede llevar a la formación de anticuerpos, los datos de estudios preclínicos de seguridad son limitados. Sin embargo, los estudios limitados en animales no mostraron riesgo especial para los humanos, en base a estudios de toxicidad aguda y sub-aguda.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltosa.

Agua para inyecciones.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con ningún otro producto de IgIV.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el envase de la perfusión, el contenido debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Mantener el vial en el embalaje exterior.

Antes de usar, y dentro del periodo de validez, los viales de 50, 100 y 200 ml se pueden conservar a temperatura ambiente, no superior a 25°C, por un período máximo de 6 meses consecutivos.

Después de este período, el medicamento debe ser desechado. En cualquier caso, el medicamento ya no puede ser refrigerado si se almacena a temperatura ambiente.

La fecha de inicio de conservación a temperatura ambiente debe indicarse en la caja exterior.

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

20 ml de solución en un vial (vidrio tipo I), con tapón (goma de halobutilo).

50 ml, 100 ml and 200 ml de solución en un vial (vidrio tipo I), con tapón (goma de halobutilo), etiqueta con colgador integrado (vial + colgador).

Tamaños de envases:

Presentaciones de envases individuales:

- 1 vial con 1 g/20 ml.
- 1 vial con 2,5 g/50 ml.
- 1 vial con 5 g/100 ml.
- 1 vial con 10 g/200 ml.

Presentaciones de envases múltiples:

- Envase múltiple con 2 envases individuales de 1 vial con 10 g/200 ml
- Envase múltiple con 3 envases individuales de 1 vial con 10 g/200 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

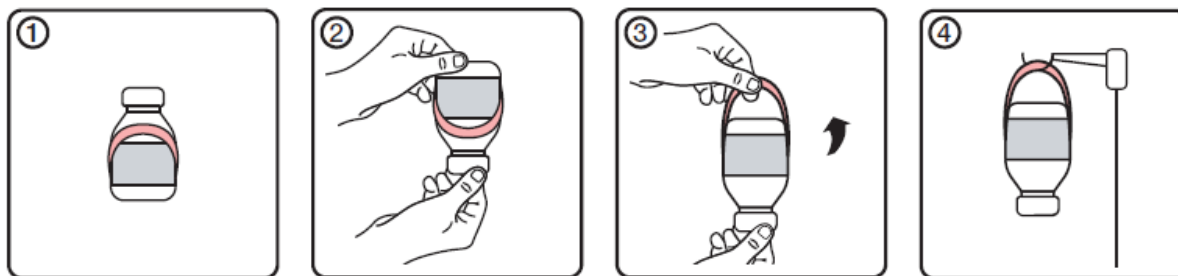
El medicamento debe alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

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

No utilice soluciones turbias o con sedimentos.

Se debe realizar inspección visual de la solución para descartar presencia de partículas o decoloración, antes de la administración.

Instrucciones para el uso del colgador



1. Estado inicial del vial con etiqueta del colgador
2. Poner el vial boca abajo
3. Activar el colgador desplegándolo de la etiqueta
4. Colgar el vial en el soporte de perfusión

La eliminación del medicamento no utilizado o material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kedrion S.p.A.
Loc. Ai Conti
55051 Castelvecchio Pascoli
Barga (Lucca)
Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO