

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal100 mg
(pureza de al menos 98 % de IgG).

Cada vial de 10 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal
Cada vial de 25 ml contiene: 2,5 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 300 ml contiene: 30 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1 \geq 56,9 %
IgG2 \geq 26,6 %
IgG3 \geq 3,4 %
IgG4 \geq 1,7 %

El contenido máximo de IgA es de 140 microgramos/ml.

Producido a partir de 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, incolora o de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con la producción de anticuerpos alterada (ver sección 4.4).
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y **déficit de anticuerpos específicos** (PSAF, por sus siglas en inglés)* o IgG en suero <4 g/l.

*PSAF = incapacidad para aumentar al menos 2 veces el título de anticuerpos IgG frente a la vacuna neumocócica polisacárida y a vacunas de antígenos polipeptídicos.

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento reconstitutivo debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

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

En el tratamiento reconstitutivo es necesario individualizar la dosis para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. La dosis basada en el peso corporal puede precisar de ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía orientativa.

Tratamiento reconstitutivo en Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria

El régimen de dosificación debe conseguir un nivel mínimo (valle) de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia para establecer 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 tres a cuatro semanas.

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

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

Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1.)

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

Los niveles mínimos de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de la infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, un aumento se puede necesitar en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de dosis cuando el paciente se mantenga sin infecciones.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

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

El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

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

Enfermedad de Kawasaki

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

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

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

Dosis de mantenimiento:

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

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa un efecto terapéutico tras 6 meses, se debe suspender el tratamiento.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo quedará a discreción del médico en función de la respuesta del paciente y la respuesta al mantenimiento. Es posible que se tengan que adaptar la posología y los intervalos de acuerdo con 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 durante 2-5 días.

El efecto del tratamiento se debe evaluar cada ciclo. Si no se observa un efecto terapéutico tras 6 meses, se deberá suspender el tratamiento.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo quedará a discreción del médico en función de la respuesta del paciente y la respuesta al mantenimiento. Es posible que se tengan que adaptar la posología y los intervalos de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
<u>Inmunomodulación:</u>		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes durante 2-5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	en una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatía 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 Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	administrado durante 2-5 días cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles que requieran un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No hay que ajustar la dosis, a menos que haya justificación clínica, ver sección 4.4.

Edad avanzada

No hay que ajustar la dosis, a menos que haya justificación clínica, ver sección 4.4.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Durante los primeros 30 minutos, la inmunoglobulina humana normal debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de 0,5 ml/kg de peso corporal/h. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 6 ml/kg de peso corporal/h. Datos clínicos obtenidos de un número limitado de pacientes indican también que los pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria (IDP) pueden tolerar una velocidad de perfusión de hasta 8 ml/kg de peso corporal/h. Para información adicional sobre precauciones especiales de empleo, ver sección 4.4.

Si se necesita una dilución previa a la perfusión, KIOVIG puede diluirse con una solución de glucosa al 5 % hasta una concentración final de 50 mg/ml (5 % de inmunoglobulina). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Cualquier caso de reacción adversa relacionado con la perfusión debe tratarse disminuyendo la velocidad de perfusión o deteniéndola.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, en especial en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Pacientes con deficiencia de IgA selectiva que desarrollaron anticuerpos anti-IgA, ya que administrar un producto que contiene IgA puede dar lugar a anafilaxia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacción a la perfusión

Ciertas reacciones adversas graves (p. ej., dolor de cabeza, rubefacción, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada indicada en la sección 4.2 debe respetarse cuidadosamente. Los pacientes se deben monitorizar y observar cuidadosamente respecto a cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden producirse de forma más frecuente:

- en caso de una elevada velocidad de perfusión
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, al cambiar de marca comercial o tras un largo intervalo de tiempo desde la perfusión anterior
- en pacientes con una infección sin tratar o inflamación crónica subyacente.

Precauciones de uso

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que los pacientes:

- no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la inyección inicial lenta del producto (0,5 ml/kg de peso corporal/h.)
- son cuidadosamente monitorizados para cualquier síntoma durante todo el período de perfusión. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, pacientes que han cambiado de un producto alternativo a la IgIV o cuando se ha producido un gran intervalo 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 para detectar potenciales signos adversos. El resto de pacientes deben ser observados al menos durante 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- una adecuada hidratación antes de comenzar la perfusión de IgIV
- monitorizar el gasto urinario
- monitorizar los niveles de creatinina sérica
- monitorizar la aparición de signos y síntomas de trombosis
- evaluar la viscosidad de la sangre en los pacientes con riesgo de hiperviscosidad
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver 4.5).

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

Si fuera necesaria una dilución de KIOVIG a concentraciones más bajas para pacientes con diabetes mellitus, puede ser necesario reconsiderar el uso de la solución de glucosa al 5 % para la dilución.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede presentar anafilaxia en pacientes

- con IgA no detectable que tengan anticuerpos anti-IgA
- que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina normal humana

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

Tromboembolia

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV y la aparición de eventos tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolia pulmonar y trombosis venosas profundas 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 cuando se prescribe y se perfunda una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de eventos trombóticos (como historial de aterosclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, edad avanzada, gasto cardíaco alterado, hipertensión, uso de estrógenos, diabetes mellitus y con historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia congénita o adquirida, trastornos de hipercoagulación, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre, pacientes con sonda vascular permanente y pacientes con perfusión rápida de dosis elevadas).

Pueden darse casos de hiperproteinemia, viscosidad sérica elevada y consiguiente pseudohiponatremia relativa en pacientes en tratamiento con IgIV. El médico debe tener esto en cuenta, ya que el inicio del tratamiento de una verdadera hiponatremia (es decir, disminución del agua libre en suero) en estos pacientes puede causar un aumento aún mayor de la viscosidad sérica y la posible predisposición a experimentar episodios tromboembólicos.

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

Insuficiencia renal aguda

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

Se deben evaluar los parámetros renales antes de la perfusión de IgIV, en particular en pacientes que se considere que corren un riesgo potencial mayor de presentar insuficiencia renal aguda, y nuevamente, a los intervalos adecuados. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV se deben administrar a la velocidad mínima de perfusión y dosis posible. En caso de insuficiencia renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo, se debe valorar la administración de IgIV que no contengan estos excipientes. KIOVIG no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)

En pacientes que recibían IgIV, se ha observado edema de pulmón no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión, TRALI) en pacientes a los que se había administrado IgIV (incluyendo KIOVIG). La TRALI se caracteriza por hipoxia, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión graves. Los síntomas de la TRALI suelen aparecer durante o en las 6 horas posteriores a una transfusión, en general en 1-2 horas. Por tanto, se debe vigilar a los receptores de IgIV y se ha de

suspender la perfusión inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. La TRALI es una afección potencialmente mortal que exige tratamiento inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha observado síndrome de meningitis aséptica asociado al 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 con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. El síndrome de meningitis aséptica ocurre más frecuentemente en tratamientos con altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a una exploración neurológica exhaustiva con estudios de LCR para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días sin secuelas.

Según los datos recogidos tras la comercialización de KIOVIG, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas y provocar el recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción de antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV debido a un aumento del secuestro de glóbulos rojos. Es preciso monitorizar a los pacientes en tratamiento con IgIV para controlar los signos y síntomas de hemólisis (ver sección 4.8.).

Neutropenia/leucopenia

Tras el tratamiento con IgIV, se ha notificado un descenso transitorio del recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, a veces graves. Esto suele ocurrir en las horas o días posteriores a la administración de IgIV y se resuelve de forma espontánea en 7 a 14 días.

Interferencia con pruebas serológicas

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

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

La administración de KIOVIG puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles

KIOVIG se elabora a partir de plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre

o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, y para virus no envueltos como el VHA y 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 tiene una contribución importante en la seguridad viral.

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.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen (ver Sección 4.9).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados.

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

La dilución de KIOVIG con una solución de glucosa al 5 % puede causar un aumento de los niveles de glucosa en sangre.

Diuréticos del asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

Población pediátrica

Las interacciones indicadas se aplican a adultos y niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento durante el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha demostrado que los productos con IgIV atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es 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 neonato frente a patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas. No se prevén efectos negativos en lactancia de recién nacido/lactantes.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y lumbalgia moderada.

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

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

Se ha observado un incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Casos de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI).

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 los ensayos clínicos y la tabla 2 muestra las RAs postcomercialización.

Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: 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 ($< 1/10.000$); no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1		
Frecuencia de reacciones adversas (RAs) en estudios clínicos con KIOVIG		
Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Bronquitis, nasofaringitis	Frecuentes
	Sinusitis crónica, infección fúngica, infección, infección renal, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, infección del tracto urinario, meningitis aséptica	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfadenopatía	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos	Trastornos de tiroides	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, ansiedad	Frecuentes
	Irritabilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo, migraña, parestesia, hipoestesia	Frecuentes
	Amnesia, disartria, disgeusia, alteración del equilibrio, temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Frecuentes
	Dolor ocular, inflamación ocular	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo, líquido en el oído medio	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Muy frecuentes
	Rubor	Frecuentes
	Frialdad periférica, flebitis	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, rinorrea, asma, congestión nasal, dolor orofaríngeo, disnea	Frecuentes
	Hinchazón orofaríngea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	Frecuentes
	Distensión abdominal	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuentes
	Contusión, prurito, urticaria, dermatitis, eritema	Frecuentes
	Angioedema, urticaria aguda, sudor frío, reacción de fotosensibilidad, sudores nocturnos, hiperhidrosis	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, mialgia, espasmos musculares, pérdida de fuerza muscular	Frecuentes
	Sacudidas musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Poco frecuentes

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas (RAs) en estudios clínicos con KIOVIG		
Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (por ejemplo, dolor/inflamación/reacción/prurito en el lugar de perfusión), pirexia, fatiga	Muy frecuentes
	Escalofríos, edema, síntomas similares a la gripe, malestar torácico, dolor torácico, astenia, malestar general, rigidez	Frecuentes
	Opresión en el pecho, sensación de calor, sensación de ardor, inflamación	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, recuento disminuido de leucocitos, alanina aminotransferasa elevada, descenso del hematocrito, descenso del recuento de eritrocitos, aumento de la frecuencia respiratoria	Poco frecuentes

Tabla 2 Reacciones adversas (RAs) postcomercialización		
Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión, trombosis venosa profunda	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar, edema pulmonar	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Prueba directa de Coombs positiva, saturación de oxígeno disminuida	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La debilidad y las sacudidas musculares se notificaron solo en pacientes con NMM.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños es la misma 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Para seguridad en relación con los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o cardíaca (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los niños menores de 5 años pueden ser especialmente susceptibles a una sobrecarga de volumen. Por tanto, la dosis debe calcularse con cuidado para esta población. Además, los niños con la Enfermedad de Kawasaki tienen un riesgo especialmente alto debido al compromiso cardíaco subyacente, así, la dosis y la frecuencia de administración deben controlarse cuidadosamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G casi proporcional a la del plasma humano nativo. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a los valores normales.

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

Población pediátrica

No existen diferencias teóricas u observadas en la acción de las inmunoglobulinas en niños, en comparación con los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la inmunoglobulina humana normal después de la administración intravenosa es inmediata y completa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el fluido extravascular, y el equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular se alcanza después de aproximadamente 3 a 5 días.

Los parámetros farmacocinéticos para KIOVIG se determinaron en dos estudios clínicos realizados en pacientes con IDP en Europa y EE. UU. En estos estudios, un total de 83 sujetos de al menos 2 años de edad se trataron con dosis de 300 a 600 mg/kg de peso corporal cada 21 a 28 días durante 6 a 12 meses. La mediana de la semivida de IgG después de la administración de KIOVIG fue de 32,5 días. Esta semivida puede variar según el paciente, sobre todo en casos de inmunodeficiencia primaria. En la siguiente tabla se resumen los parámetros farmacocinéticos del producto. Todos los parámetros fueron analizados separadamente para tres grupos de edad, niños (por debajo de 12 años, n=5), adolescentes (13 a 17 años, n=10) y adultos (por encima de 18 años de

edad, n=64). Los valores obtenidos en los estudios son comparables a los parámetros comunicados para otras inmunoglobulinas humanas.

Resumen de parámetros farmacocinéticos de KIOVIG						
Parámetro	Niños (12 años o menores)		Adolescentes (13 a 17 años)		Adultos (18 años o mayores)	
	Mediana	95 % IC*	Mediana	95 % IC	Mediana	95 % IC
Semivida Terminal (días)	41,3	20,2 a 86,8	45,1	27,3 a 89,3	31,9	29,6 a 36,1
C _{mín} (mg/dl)/(mg/kg) (nivel de concentración mínima)	2,28	1,72 a 2,74	2,25	1,98 a 2,64	2,24	1,92 a 2,43
C _{máx} (mg/dl)/(mg/kg) (nivel de concentración máxima)	4,44	3,30 a 4,90	4,43	3,78 a 5,16	4,50	3,99 a 4,78
Recuperación <i>in vivo</i> (%)	121	87 a 137	99	75 a 121	104	96 a 114
Recuperación incremental (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 a 2,60	2,09	1,78 a 2,65	2,17	1,99 a 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (área bajo la curva)	1,49	1,34 a 1,81	1,67	1,45 a 2,19	1,62	1,50 a 1,78

*IC – Intervalo de Confianza

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del organismo humano.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años.

Si es necesaria una dilución a concentraciones más bajas, se recomienda el uso inmediato después de la dilución. Se ha demostrado la estabilidad en uso de KIOVIG después de la dilución con una solución de glucosa al 5 % hasta una concentración final de inmunoglobulina de 50 mg/ml (5 %) durante 21 días de 2 °C a 8 °C así como de 28 °C a 30 °C, sin embargo, estos estudios no incluyeron el aspecto de contaminación microbiana y seguridad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10, 25, 50, 100, 200 ó 300 ml de solución en viales (vidrio tipo I) con un tapón de bromobutilo.

Tamaño de envase: 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Si es necesario realizar una dilución, se recomienda una solución de glucosa al 5 %. Para la obtención de una solución de inmunoglobulina de 50 mg/ml (5 %), se debe diluir KIOVIG 100 mg/ml (10 %) con un volumen igual de solución de glucosa. Se recomienda minimizar el riesgo de contaminación microbiana durante la dilución.

El producto debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas y decoloración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. Las soluciones turbias o que tengan depósitos no se deben utilizar.

KIOVIG sólo debe administrarse por vía intravenosa. No se ha evaluado ninguna otra vía de administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena, Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

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

Fecha de la primera autorización: 19 de enero de 2006

Fecha de la última renovación: 6 de diciembre de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL/CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

No procede.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

No procede.

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN
EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
CONDICIONAL/CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (1G, 2,5G, 5G, 10G, 20G y 30 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión (10 %)
inmunoglobulina humana normal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Proteína humana, 100 mg/ml; al menos el 98 % es IgG.

Contenido máximo de inmunoglobulina A (IgA): 140 microgramos/ml.

1 g / 10 ml

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión (10 %)

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar el envase en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/329/001 1 g / 10 ml

EU/1/05/329/002 2,5 g / 25 ml

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml

EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml

EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml

EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KIOVIG

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Código único nacional incluido.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL VIAL (5G, 10G, 20G y 30G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Proteína humana, 100 mg/ml; al menos el 98 % es IgG.

Contenido máximo de inmunoglobulina A (IgA):140 microgramos/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicina

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión (10 %)

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar el envase en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml

EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml

EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml

EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Código único nacional incluido.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (1 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 g / 10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (2,5 G)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 g / 25 ml

6. OTROS

No conservar a temperatura superior a 25°C.
No congelar.
Conservar el envase en el embalaje original para protegerlo de la luz.

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

KIOVIG 100 mg/ml solución para perfusión inmunoglobulina humana normal

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es KIOVIG y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar KIOVIG
3. Cómo usar KIOVIG
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KIOVIG
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KIOVIG y para qué se utiliza

KIOVIG pertenece a una clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas. Estos medicamentos contienen anticuerpos humanos, presentes también en la sangre. Los anticuerpos ayudan a combatir las infecciones. Los medicamentos como KIOVIG se utilizan en pacientes que no tienen anticuerpos suficientes en la sangre y suelen padecer infecciones con frecuencia. Estos medicamentos también se pueden utilizar en pacientes que necesitan anticuerpos adicionales para la cura de determinados trastornos inflamatorios (enfermedades autoinmunes).

KIOVIG se utiliza para

Tratamiento de pacientes que no tienen anticuerpos suficientes (tratamiento reconstitutivo).

Hay dos grupos:

1. Pacientes con una falta congénita de producción de anticuerpos (síndromes de inmunodeficiencia primaria).
2. Pacientes con inmunodeficiencias secundarias (IDS) que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y **déficit de anticuerpos específicos** (PSAF, por su sigla en inglés)* o IgG en suero <4 g/l.

*PSAF = incapacidad para aumentar al menos 2 veces el título de anticuerpos IgG frente a la vacuna neumocócica polisacárida y a vacunas de antígenos polipeptídicos.

Tratamiento de pacientes con determinados trastornos inflamatorios (inmunomodulación).

Hay cinco grupos:

1. Pacientes que no tienen suficientes plaquetas en la sangre (trombocitopenia inmune primaria) y con un alto riesgo de hemorragia o que vayan a ser sometidos a una intervención quirúrgica próximamente.
2. Pacientes con una enfermedad que se caracteriza por la inflamación múltiple de los nervios de todo el cuerpo (Síndrome de Guillain Barré).

3. Pacientes con una enfermedad que provoca la inflamación múltiple de diversos órganos del cuerpo (Enfermedad de Kawasaki).
4. Pacientes con una enfermedad rara caracterizada por una debilidad asimétrica y progresiva de los miembros sin pérdida sensorial (neuropatía motora multifocal, NMM).
5. Pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar KIOVIG

No use KIOVIG

Si es alérgico a las inmunoglobulinas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Por ejemplo, si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina A, en cuyo caso puede tener anticuerpos anti-inmunoglobulina A en la sangre. Dado que KIOVIG contiene cantidades traza de inmunoglobulina A (hasta 0,14 mg/ml), usted puede desarrollar una reacción alérgica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar KIOVIG.

Período de control requerido durante la perfusión

- Usted será controlado atentamente durante el período de perfusión de KIOVIG para evitar que sufra una reacción alérgica. El médico se asegurará de que la velocidad de perfusión de KIOVIG es la adecuada en su caso.
- Si KIOVIG se administra a una velocidad alta, si padece un trastorno que se caracteriza por un nivel bajo de anticuerpos en la sangre (hipo- o agammaglobulinemia), si no ha recibido este medicamento antes o si ha transcurrido un largo período (por ejemplo, varias semanas) desde la última vez que le fue administrado, puede existir un riesgo mayor de efectos adversos. En estos casos, será controlado exhaustivamente durante la perfusión y una hora después de la perfusión.
- Si ya ha recibido KIOVIG previamente y ha recibido el último tratamiento recientemente, sólo será observado durante la perfusión y durante al menos 20 minutos después de la perfusión.

Cuándo es necesario detener o disminuir la velocidad de la perfusión

En casos raros el organismo puede haber reaccionado previamente a determinados anticuerpos y, por tanto, estar sensibilizado a medicamentos que contienen anticuerpos. Esto puede ocurrir sobre todo si presenta una deficiencia de inmunoglobulina A. En estos casos raros, puede padecer reacciones alérgicas como un descenso brusco de la tensión arterial o un shock, incluso si ha recibido anteriormente un tratamiento con medicamentos que contienen anticuerpos.

Si experimenta una reacción alérgica durante la perfusión de KIOVIG, informe a su médico inmediatamente. Según la decisión del médico, puede reducirse la velocidad de la perfusión o bien interrumpirse.

Grupos de pacientes especiales

- Su médico adoptará precauciones especiales si usted padece sobrepeso, es de edad avanzada, diabético o si tiene la tensión arterial alta, bajo volumen sanguíneo (hipovolemia) o problemas en los vasos sanguíneos (enfermedades vasculares). En estos casos, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, aunque en muy raros casos. Informe a su médico si es diabético. Aunque KIOVIG no contiene azúcar, se puede diluir con una solución especial de azúcar (5 % de glucosa), lo que puede influir en el nivel de azúcar en sangre.

- Su médico tendrá también un cuidado especial si tiene o ha tenido problemas con sus riñones, o si ha recibido medicamentos que hayan podido dañar sus riñones (medicamentos nefrotóxicos), ya que existe una probabilidad muy rara de insuficiencia renal grave. Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales. Su médico elegirá la inmunoglobulina intravenosa apropiada para usted.

Información sobre el material original de KIOVIG

KIOVIG se elabora a partir de plasma humano (parte líquida de la sangre). Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, hay que llevar a cabo ciertas medidas para evitar que las infecciones pasen a los pacientes. Tales medidas incluyen una cuidadosa selección de los donantes, para excluir a aquellos que están en riesgo de ser portadores de enfermedades infecciosas, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas para la fabricación de KIOVIG se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C y para virus no envueltos de la hepatitis A y parvovirus B19. KIOVIG también contiene determinados anticuerpos que pueden prevenir una infección por virus de hepatitis A y parvovirus B19.

Uso de KIOVIG con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si se le ha administrado una vacuna durante las últimas seis semanas y hasta tres meses, la perfusión de inmunoglobulinas como KIOVIG puede alterar la eficacia de algunas vacunas de virus vivos como la del sarampión, rubeola, paperas y varicela. Por tanto, tras la administración de inmunoglobulinas, puede que tenga que esperar hasta 3 meses antes de recibir una vacuna de virus vivos atenuada. Puede que tenga que esperar hasta 1 año después de recibir inmunoglobulinas antes de la administración de la vacuna contra el sarampión.

Efectos sobre los análisis de sangre

KIOVIG contiene una amplia variedad de anticuerpos diferentes, algunos de los cuales pueden interferir con los análisis de sangre. Si se le realiza un análisis de sangre después de recibir KIOVIG, por favor informe al analista o a su médico que ha recibido la medicación.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- No se han realizado estudios clínicos con KIOVIG en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Sin embargo, se han utilizado medicamentos que contienen anticuerpos en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y esto ha demostrado que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo ni para el bebé.
- Si usted está en periodo de lactancia y recibe KIOVIG, los anticuerpos del medicamento pueden encontrarse también en la leche materna. Por tanto, su bebé puede estar protegido frente a ciertas infecciones.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden experimentar reacciones (por ejemplo, mareos o náuseas) durante el tratamiento con KIOVIG que podrían afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si esto ocurriera, espere hasta que las reacciones hayan desaparecido.

3. Cómo usar KIOVIG

KIOVIG es para administración intravenosa (perfusión en vena). Le será administrado por su médico o enfermera. La dosis y la frecuencia de la perfusión pueden variar dependiendo de su situación y peso corporal.

Al comienzo de la perfusión usted recibirá KIOVIG a una velocidad baja. Su médico puede aumentar gradualmente la velocidad de perfusión dependiendo de si usted lo tolera bien.

Uso en niños y adolescentes

En niños y adolescentes (0 a 18 años) se utilizan las mismas indicaciones, dosis y frecuencia de perfusión que en los adultos.

Si usa más KIOVIG del que debiera

Si recibe más KIOVIG del que debiera, la sangre se puede espesar (hiperviscosidad). Esto puede ocurrir sobre todo si es un paciente de riesgo (por ejemplo, un paciente de edad avanzada o un paciente con problemas renales). Asegúrese de tomar los líquidos adecuados para no deshidratarse e informe a su médico si tiene problemas médicos.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos, como dolor de cabeza o enrojecimiento, se pueden evitar reduciendo la velocidad de perfusión.

La lista de efectos adversos observados en el tratamiento con KIOVIG se describe a continuación:

- Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
Dolor de cabeza, presión arterial alta, náuseas, erupción, reacciones locales (por ejemplo, dolor e hinchazón u otras reacciones en el lugar de perfusión), fiebre, cansancio.
- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):
Bronquitis, resfriado común, recuento bajo de glóbulos rojos, ganglios linfáticos hinchados, apetito disminuido, dificultad para dormir, ansiedad, mareo, migraña, entumecimiento o cosquilleo de la piel o de una extremidad, disminución del sentido del tacto, inflamación ocular, aumento de las pulsaciones, rubor, tos, moqueo, tos crónica o sibilancia (asma), congestión nasal, dolor de garganta, dificultad para respirar, diarrea, vómitos, dolor abdominal, indigestión, contusión, picores y habones, dermatitis, enrojecimiento de la piel, dolores de espalda, dolores articulares, dolor de brazos o piernas, dolores musculares, calambres musculares, pérdida de fuerza muscular, escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel, enfermedad de tipo gripal, dolor o malestar en el pecho, falta fuerza o sensación de debilidad, indisposición, escalofríos y temblores.
- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):
Infección crónica de la nariz, infecciones por hongos, diversas infecciones (de nariz y garganta, riñón o vejiga), inflamación de las membranas que recubren el cerebro, reacciones alérgicas graves, trastornos del tiroides, respuesta excesiva a los estímulos, alteración de la memoria, dificultad para hablar, mal sabor de boca, alteración del equilibrio, temblor involuntario, dolor o hinchazón ocular, vértigo, líquido en el oído medio, frialdad periférica, inflamación de una

vena, inflamación de nariz y garganta, distensión abdominal, inflamación rápida de la piel, inflamación aguda de la piel, sudor frío, aumento de la reacción de la piel al sol, sudoración excesiva incluso durante el sueño, sacudidas musculares, exceso de proteína sérica en la orina, opresión en el pecho, sensación de calor, sensación de ardor, hinchazón, frecuencia respiratoria aumentada, cambios en los resultados de los análisis de sangre.

- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Destrucción de glóbulos rojos, shock alérgico grave con peligro de muerte, ictus transitorio, ictus, tensión arterial baja, ataque al corazón, coágulo sanguíneo en una vena principal, coágulo sanguíneo en la arteria principal del pulmón, acumulación de líquido en el pulmón, resultado positivo en la prueba de Coombs, saturación de oxígeno disminuida en sangre, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KIOVIG

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.
- No congelar.
- Conservar el envase en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KIOVIG

- El principio activo de KIOVIG es inmunoglobulina humana normal.
- 1 ml de KIOVIG contiene 100 mg de proteína humana, de la cual al menos el 98 % es inmunoglobulina G (IgG).
- Los demás componentes (excipientes) son glicina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

KIOVIG es una solución para perfusión en viales de 10, 25, 50, 100, 200 o 300 ml. La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido. Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

Titular de la autorización de comercialización:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria
Tel.: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricante:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgium

Fecha de la última revisión de este prospecto .**Otras fuentes de información**

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Forma de administración

- KIOVIG sólo debe administrarse intravenosamente. No se han evaluado otras vías de administración.
- KIOVIG se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,5 ml/kg de peso corporal/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 6 ml/kg de peso corporal/h. Datos clínicos obtenidos de un número limitado de pacientes indican también que pacientes adultos con IDP pueden tolerar una velocidad de perfusión de hasta 8 ml/kg de peso corporal/h.
- Si se necesita una dilución a concentraciones más bajas previa a la perfusión, KIOVIG puede diluirse con una solución de glucosa al 5 % hasta una concentración final de 50 mg/ml (5 % de inmunoglobulina).
- Cualquier caso de reacción adversa relacionado con la perfusión debe tratarse disminuyendo la velocidad de perfusión o deteniéndola.

Precauciones especiales

- Cualquier caso de reacción adversa relacionado con la perfusión debe tratarse disminuyendo la velocidad de perfusión o deteniéndola.
- Se recomienda anotar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administra KIOVIG.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

- Se recomienda el uso inmediato después de la dilución. Se ha demostrado la estabilidad en uso de KIOVIG después de la dilución con una solución de glucosa al 5 % hasta una concentración final de 50 mg/ml (5 % de inmunoglobulina) durante 21 días de 2 °C a 8 °C así como de 28 °C a 30 °C, sin embargo, estos estudios no incluyeron el aspecto de contaminación microbiana y seguridad.

Instrucciones de manipulación y eliminación

- El producto debe alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de su uso.
- KIOVIG debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas y decoloración. Sólo se debe utilizar una solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas o decoloración.

- Si es necesario realizar una dilución, se recomienda una solución de glucosa al 5 %. Para la obtención de una solución de inmunoglobulina de 50 mg/ml (5 %), se debe diluir KIOVIG 100 mg/ml (10 %) con un volumen igual de solución de glucosa. Se recomienda minimizar el riesgo de contaminación microbiana durante la dilución.
- 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

Recomendaciones de dosis

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel mínimo (valle) de IgG de al menos 5-6 g/l
<u>Inmunomodulación:</u>		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el primer día, pudiéndose repetir una vez durante los tres días siguientes 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
Polirradiculoneuropatía 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 Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	administrado durante 2-5 días cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días