

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GAMMANORM® (Inmunoglobulina humana normal)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IM o SC
Fortaleza:	165 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1, 10 ó 20 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL ó 20 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	<ol style="list-style-type: none">1. OCTAPHARMA AB, Estocolmo, Suecia. Procesamiento del plasma para la obtención de productos intermedios. Producto terminado.2. OCTAPHARMA PRODUKTIONSGESELLSCHAFT DEUTSCHLAND M.B.H., Springe, Alemania. Procesamiento del plasma para obtención de pasta II.3. OCTAPHARMA G.M.B.H, Dessau, Alemania. Inspección visual, etiquetado y empaque.4. OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONS.M.B.H, Viena, Austria. Inspección visual.
Número de Registro Sanitario:	B-16-212-J06
Fecha de Inscripción:	11 de noviembre de 2016
Composición:	
Cada mL contiene:	
Inmunoglobulina humana normal	165 mg*
Glicina	
Cloruro de sodio	
Acetato de sodio	
Polisorbato 80	
Agua para inyección	
<i>* correspondiente al contenido de proteína humana en la que al menos el 95 % es IgG</i>	
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

- Terapia de reemplazo en adultos y niños (0 - 18 años) con síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:
 - Agammaglobulinemia congénita e hipogammaglobulinemia.
 - Inmunodeficiencia variable común (CVID).
 - Inmunodeficiencia combinada severa.
 - Deficiencias de las subclases de IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reemplazo en el mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes descritos en la composición.
- GAMMANORM® no debe ser administrado por vía intravenosa.
- GAMMANORM® no debe ser administrado por vía intramuscular en casos de trombocitopenia severa y en otros trastornos de la hemostasia.

Precauciones:

Véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Si GAMMANORM® se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

Se debe respetar la velocidad de infusión recomendada.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y cuidadosamente observados para cualquier evento adverso que se produzca durante el periodo de infusión y al menos 20 minutos después de la infusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes que reciben por primera vez la inmunoglobulina humana normal o, en raros casos, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando el tratamiento se ha detenido por más de ocho semanas.

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son escasas. Pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y estos pacientes deben ser tratados con precaución.

Raramente la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado el tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Las complicaciones potenciales frecuentemente se pueden evitar asegurándose de que:

- Los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, cuando se inicie lentamente la inyección del producto.
- Los pacientes se controlan cuidadosamente por la aparición de cualquier síntoma durante el periodo de infusión. En particular, los pacientes que no han recibido tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que cambian de un producto alternativo o

cuando ha habido un intervalo prolongado desde la infusión anterior, deben ser monitoreados durante la primera infusión y en la primera hora después de la primera infusión, para detectar posibles signos adversos. El resto de pacientes deben ser observados al menos 20 minutos después de la administración.

Las sospechas de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requieren la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Tromboembolismo

Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales, que incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, se han asociado con el uso de las inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedades vasculares o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre). Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo falta de aire, dolor e inflamación en las extremidades, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Antes usar las inmunoglobulinas, los pacientes deben estar hidratados.

Las medidas estándares para prevenir las infecciones derivadas del uso de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano incluyen la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y las mezclas de plasma por marcadores específicos de la infección e inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC.

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a los virus no envueltos como el VHA y el parvovirus B19.

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

Se recomienda encarecidamente que cada vez que GAMMANORM® sea administrado a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

GAMMANORM® no protege contra la hepatitis A.

Este medicamento contiene 4,35 mmol (o 100 mg) de sodio por dosis (40 mL). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada baja en sodio.

Población pediátrica

No existen advertencias o precauciones específicas o adicionales aplicables a la población pediátrica.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de espalda baja pueden ocurrir ocasionalmente.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas normales humanas pueden causar una caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Las reacciones locales en los sitios de infusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, moretones y erupciones, pueden ocurrir con frecuencia.

La siguiente tabla muestra una descripción general de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, estudios de seguridad posteriores a la comercialización y de otras fuentes posteriores a la comercialización, clasificadas según la Clase de Órganos del Sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias han sido evaluadas de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$), desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Para las reacciones adversas posteriores a la comercialización notificadas espontáneamente, la frecuencia de notificación se clasifica como desconocida.

MedDRA Sistema de Clase de Órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	poco común
	choque anafiláctico	muy raro
Trastornos del sistema nervioso	meningitis aséptica	desconocida
	mareo	común
	temblor	poco común
	dolor de cabeza	común
Trastornos vasculares	evento tromboembólico*	muy raro
	palidez	poco común
	hipotensión	raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo	poco común
	disnea	poco común
	tos	desconocida
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	poco común
	diarrea	poco común
	náusea	común

	vomitarse	común
Piel y trastornos tisulares subcutáneos	urticaria	desconocida
	erupción	desconocida
	prurito	desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda	desconocida
	mialgia	común
	artralgia	muy raro
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	pirexia	muy raro
	resfriado	muy raro
	fatiga	común
	reacción en el lugar de inyección	muy común
	malestar	poco común
	enrojecimiento	desconocida
	astenia	poco común
	sensación de calor	poco común
	sensación de frío	poco común
	enfermedad similar a la influenza	desconocida
	edema facial	desconocida

* Término de bajo nivel MedDRA (LLT)

En caso de reacciones graves, se debe detener la infusión e iniciar un tratamiento adecuado.

Población pediátrica

En la población pediátrica no se esperan reacciones adversas específicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el control continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Terapia de reemplazo

El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

La dosis debe ser individualizada para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica y farmacocinética. Los siguientes regímenes de dosificación se presentan como una guía.

El régimen de dosificación utilizando la vía subcutánea debe lograr un nivel sostenido de IgG. Se puede requerir una dosis de carga de al menos 0,2 - 0,5 g/kg. Después de haber logrado niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos para alcanzar una dosis acumulativa mensual del orden de 0,4 - 0,8 g/kg.

Los niveles más bajos alcanzados se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo entre dosis.

Pacientes pediátricos

Existen datos sobre los niños (0 - 18 años) que sufren de IDP. Al igual que con los adultos, se deben medir los niveles mínimos para ajustar la dosis y el intervalo de dosificación. Después de haber alcanzado niveles constantes de IgG, se suele administrar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 a 100 mg/kg/semana, hasta llegar a una dosis acumulativa mensual del orden de 0,4 - 0,8 g/kg. Si se considera el tratamiento en el hogar, se debe buscar la asesoría de un médico con experiencia para orientar a los pacientes sobre el tratamiento en el hogar. A los padres de los pacientes se les instruye sobre el uso del dispositivo de aplicación, las técnicas de perfusión, el mantenimiento de un diario de tratamiento y las medidas que deben adoptarse en caso de eventos adversos graves.

Modo de administración

GAMMANORM® debe ser administrado por vía subcutánea o intramuscular. En casos excepcionales, cuando no se puede aplicar la administración subcutánea, dosis bajas de GAMMANORM® pueden ser administradas por vía intramuscular.

La infusión subcutánea para el tratamiento en el hogar debe ser iniciada por un médico con experiencia en enseñar a los pacientes a administrarse el tratamiento en el hogar. El paciente será instruido en el uso de un controlador de jeringuilla, las técnicas de infusión, el mantenimiento de un diario de tratamiento y las medidas que deben adoptarse en caso de eventos adversos graves.

Infusión subcutánea con bomba

Se suele administrar una dosis común de 0,6 mL (100 mg) de GAMMANORM® por kg de peso corporal una vez a la semana, administrada en diferentes sitios de infusión. Velocidad inicial de infusión: 10 mL/hora/bomba. La velocidad de infusión se puede aumentar gradualmente en 1 mL/hora/bomba cada tres o cuatro semanas. La dosis máxima administrada ha sido de 40 mL/hora, utilizando dos bombas simultáneamente.

Cuando se administran grandes dosis, es aconsejable administrarlas en dosis divididas en diferentes sitios.

Para infusiones subcutáneas utilizando una jeringuilla.

GAMMANORM® se puede administrar con una jeringuilla en un solo lugar de infusión.

La velocidad de infusión máxima propuesta se establece en aproximadamente 1-2 ml/minuto. La dosis semanal podría dividirse en tres administraciones administradas cada dos días. En adultos, el volumen máximo a infundir por sitio de inyección no debe exceder los 25 mL de GAMMANORM®. En niños, el volumen máximo a infundir por sitio de inyección no debe exceder de 5 a 15 ml de GAMMANORM®.

Puede ser necesario administrar la dosis diaria en más de un sitio de inyección.

El caudal máximo administrado, si se tolera, puede ser de 120 ml/hora para todos los sitios combinados.

La inyección intramuscular debe ser administrada por un médico o enfermera.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar, durante un periodo aproximado de 6 semanas y hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe haber un intervalo de 3 meses antes de una vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta alteración puede persistir por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión se les debe chequear el status de sus anticuerpos.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos engañosos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas (conteo de reticulocitos, haptoglobina y prueba de Coombs).

Población pediátrica

No se han observado interacciones específicas o adicionales en la población pediátrica.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

En los ensayos clínicos controlados no se ha establecido la seguridad de este medicamento en el uso durante el embarazo humano y por lo tanto, GAMMANORM® debe ser administrado con precaución a mujeres embarazadas y madres que se encuentren lactando. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas indica que no se esperan efectos nocivos sobre el curso del embarazo, ni en el feto y el neonato.

Lactancia materna

Las inmunoglobulinas se secretan en la leche y pueden contribuir a la protección del neonato contra la puerta de entrada de los patógenos que son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no tiene efectos nocivos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han observado.

Sobredosis:

Las consecuencias de una sobredosis son desconocidas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J06BA01.

Grupo farmacoterapéutico: J - Antiinfecciosos para uso sistémico, J06 - sueros inmunes e inmunoglobulinas, J06B – inmunoglobulinas, J06BA - inmunoglobulina humana normal.

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de las mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. Tiene una distribución de las subclases de la inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de GAMMANORM® pueden restablecer los niveles anormalmente bajos de inmunoglobulina G al rango normal.

Estudios Clínicos.

En el programa de estudio, 43 sujetos con síndromes de inmunodeficiencia primaria de entre 22 y 79 años de edad fueron tratados con GAMMANORM®. Cada sujeto fue tratado durante dos períodos consecutivos de tres meses cada uno de acuerdo con la secuencia asignada en función del diseño cruzado (jeringuilla y luego bomba, o bomba y luego jeringuilla) sin ningún período de lavado intermedio. La duración total del tratamiento del estudio fue, por lo tanto, de 6 meses para cada sujeto.

La dosis media administrada por mes fue de 502.1 mg/kg de peso corporal cuando se administró mediante una bomba y de 475.0 mg/kg de peso corporal cuando se administró mediante una jeringuilla. Se lograron niveles mínimos sostenidos de IgG con concentraciones medias de 9.7 g/L durante la secuencia de tratamiento de la bomba, y cuando los pacientes recibieron el tratamiento con una jeringuilla, las concentraciones medias de IgG fueron de 9.4 g/L. Los sujetos recibieron una media total de 12.4 infusiones de GAMMANORM® por un período de tratamiento de 3 meses durante la secuencia de bombeo y 34.8 infusiones por un período de tratamiento de 3 meses cuando GAMMANORM® se administró con una jeringuilla.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos en la población pediátrica con GAMMANORM®.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Con la administración subcutánea de la inmunoglobulina humana normal, los niveles máximos son alcanzados en la circulación del receptor después de un retraso de 4 - 6 días.

Los datos de los estudios clínicos muestran que los niveles mínimos de GAMMANORM® se pueden mantener con regímenes de dosificación de 100 mg/kg por semana.

Con la administración intramuscular, la inmunoglobulina humana normal está biodisponible en la circulación del receptor después de un retraso de 2 - 3 días.

La IgG y los complejos de IgG se catabolizan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos en la población pediátrica con GAMMANORM®.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El producto debe ser llevado a la temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

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

No utilice soluciones turbias o que tengan depósitos.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar, de acuerdo con las normativas locales.

Instrucciones de manipulación

- Retire la tapa protectora del bulbo y limpie el tapón de goma con alcohol.
- Para retirar el GAMMANORM® utilice una jeringuilla estéril y una aguja o un dispositivo de transferencia (adaptador de frasco, por ejemplo, Minispike® o Medimop®).
- Inyecte aire al bulbo que sea equivalente a la cantidad de GAMMANORM® que se va a retirar. Luego, retire el GAMMANORM® del bulbo. Si necesita varios bulbos para alcanzar la cantidad deseada de GAMMANORM®, repita este paso.
- Si usa una bomba, siga las instrucciones del fabricante para preparar la bomba (cebado). Prepare los tubos de administración para garantizar que no haya aire dentro del tubo, llenando el mismo / aguja con GAMMANORM®.
- Limpie el sitio de la inyección (s) (por ejemplo, parte baja del abdomen, muslo) con una solución antiséptica.
- Sujete la piel entre dos dedos e inserte la aguja en el tejido subcutáneo, como le ha enseñado su médico.
- GAMMANORM® no debe ser inyectado en un vaso sanguíneo. Para comprobar que no se ha alcanzado algún vaso sanguíneo accidentalmente, tire suavemente de nuevo el émbolo de la jeringuilla, y vea si fluye sangre en el tubo. Si ve sangre, retire y deseche la aguja y los tubos.
Repita los pasos de la preparación de la inyección e inserción de la aguja, utilizando una nueva aguja, tubos y un nuevo sitio de inyección.
- Fije la aguja en su lugar aplicando una gasa estéril o un apósito transparente.
- **Infusión de GAMMANORM® utilizando una bomba:**
 - Infunda GAMMANORM® siguiendo las instrucciones del fabricante para la bomba.
 - El sitio de inyección debe ser cambiado después de 5 – 15 mL.
 - Múltiples sitios de inyección pueden ser utilizados simultáneamente. Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm.
- **Infusión de GAMMANORM® utilizando una jeringuilla:**
 - Puede usar un catéter tipo "Mariposa", que permite una administración más rápida. Según el sistema de aplicación utilizado, el procedimiento puede diferir en algunos detalles menores.

- Podría ser necesario administrar la dosis diaria en más de un sitio de inyección. o Empiece a presionar el émbolo: la inmunoglobulina subcutánea es viscosa y resistirá su empuje.
- Debe elegir la velocidad de inyección para que le resulte cómodo. La velocidad de infusión máxima recomendada es de aproximadamente 1–2 mL/minuto. Tómese su tiempo: la inyección no debe ser dolorosa. Los sitios de inyección de alguna tolerarán volúmenes mayores que otros. Si es necesario, cambiar a un nuevo sitio de inyección.
- En bebés y niños, el volumen máximo a infundir por sitio de inyección no debe exceder de 5 a 15 mL.
- En adultos, el volumen máximo a infundir por sitio de inyección no debe exceder los 25 mL.
- La dosis la determina su médico y se adapta a sus necesidades personales. Es imperativo que la siga siempre.
- Quite la etiqueta despegable del frasco de GAMMANORM® y utilícela para completar el diario del paciente.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-03-16.