



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 10317

BUENOS AIRES, 09 FEB 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-473-13-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto FLEBOGAMMA 10% DIF / INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11317

que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto FLEBOGAMMA DIF 10% para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 1317

para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto FLEBOGAMMA 10% DIF / INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3117

correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FLEBOGAMMA 10% DIF y nombre genérico INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por GRIFOLS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 317

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 2807 a 2808, 2809 a 2810, 2811 a 2812, 2814 a 2815, 2816 a 2817, 2818 a 2819, 2821 a 2822, 2823 a 2824, 2825 a 2826 para rótulos, desglosándose fojas 2807 a 2808, 2809 a 2810 y 2811 a 2812; fojas 2828 a 2840, 2842 a 2854 y 2856 a 2868 para prospectos, desglosándose fojas 2828 a 2840; fojas 2870 a 2877, 2879 a 2886 y 2888 a 2895 para información para el paciente; desglosándose fojas 2870 a 2877.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 317

comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber a la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 9º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 10º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-473-13-9

DISPOSICIÓN N°

mdg

DISPOSICIÓN N° 317

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58293

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GRIFOLS ARGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FLEBOGAMMA 10% DIF

Nombre Genérico (IFA/s): INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: 10% (5 g/50 ml; 10 g/100 ml y 20 g/200 ml)

Fórmula farmacéutica: Solución para perfusión

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica
o porcentual**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El producto terminado FLEBOGAMMA 10% DIF se encuentra disponible en botella de vidrio tipo II con tapón de clorobutilo en presentaciones por 50 ml, 100 ml y 200 ml.

Principio activo/ Nombre común	Cantidad por ml	Unidad de medida
Inmunoglobulina humana normal	10%	g/100 ml
Excipientes	Cantidad por ml	Unidad de medida
D-Sorbitol	5%	g/100 ml
Agua Inyectable	c.s.p 100 ml	

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Derivado del plasma humano

Envase Primario: Botella de vidrio tipo II con tapón de clorobutilo en presentaciones por 50 ml, 100 ml y 200 ml c/u

Contenido por envase primario: cada botella de 50 ml, 100 ml y 200 ml contiene 10% de Inmunoglobulina humana normal.

Presentaciones: Envases conteniendo 50 ml, 100 ml y 200 ml

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: 5° C a 30° C.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Tratamiento de reposición

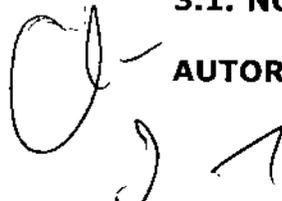
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) en: El síndrome de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada. Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado. Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria y que no respondieron a la inmunización neumocócica. Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre. SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes. Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) en: Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- INSTITUTO GRIFOLS S.A. - POLIGONO LEVANTE, CAN GUASH, 2-PARETS DEL VALLES-08150 BARCELONA- ESPAÑA - Fabricante del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado. Laboratorios de control de calidad.
- GRIFOLS BIOLOGICALS INC. 5555 VALLEY BLVD. LOS ANGELES. CALIFORNIA, USA - Fabricante de Fracción II + III.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ
IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

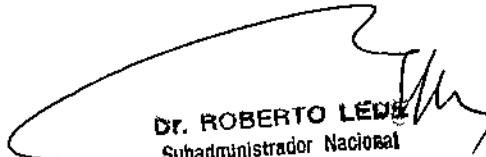
Grifols Argentina S.A., Av. Mitre 3790/98, Munro, Provincia de Buenos
Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la
fecha de emisión del mismo.

Expediente N° 1-47-1110-473-13-9

DISPOSICIÓN N°

1307



Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



0131

Flebogamma® 10% DIF 5 g/ 50 ml

CAJA

09 FEB 2017

Flebogamma® 10% DIF
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)
5 g/ 50 ml
Solución para perfusión

Flebogamma® 10% DIF
5 g/ 50 ml
Solución para perfusión

VÍA INTRAVENOSA

Elaborado por:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – ESPAÑA

Grifols Argentina, S.A.
Av. Mitre N° 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro
Pcia. de Buenos Aires – ARGENTINA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Industria Española. Venta bajo receta.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Dirección Técnica: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 30 °C. NO CONGELAR.

Lote:
Cad.:

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CV

Grifols Argentina S.A.

A. Caminos
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Sebastian E. Nava
SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO

1317



ETIQUETA

Flebogamma® 10% DIF

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

5 g/ 50 ml

Solución para perfusión - VÍA INTRAVENOSA

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar entre 2 °C y 30 °C. No congelar. Industria Española. Venta bajo receta.

Certificado N°:

PARA COLGAR TIRE DE AQUÍ

Lote:

Cad.:

Grifols Argentina S.A.

Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TECNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO



1317

Flebogamma® 10% DIF 10 g/ 100 ml

CAJA

Flebogamma® 10% DIF
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)
10 g/ 100 ml
Solución para perfusión

Flebogamma® 10% DIF
10 g/ 100 ml
Solución para perfusión

VÍA INTRAVENOSA

Elaborado por:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – ESPAÑA

Grifols Argentina, S.A.
Av. Mitre N° 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro
Pcia. de Buenos Aires – ARGENTINA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Industria Española. Venta bajo receta.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Dirección Técnica: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 30 °C. NO CONGELAR.

Lote:
Cad.:

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CR

Grifols Argentina S.A.
A. Caminos
DR. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.
S. Nava
SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO



11317

ETIQUETA

Flebogamma® 10% DIF

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

10 g/ 100 ml

Solución para perfusión - VÍA INTRAVENOSA

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar entre 2 °C y 30 °C. No congelar. Industria Española. Venta bajo receta.

Certificado N°:

PARA COLGAR TIRE DE AQUÍ

Lote:

Cad.:

CV

Grifols Argentina S.A.
LOren
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TECNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

[Signature]
SEBASTIAN ENAVA
APODERADO

11 301 7



Flebogamma® 10% DIF 20 g/ 200 ml

CAJA

Flebogamma® 10% DIF
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)
20 g/ 200 ml
Solución para perfusión

Flebogamma® 10% DIF
20 g/ 200 ml
Solución para perfusión

VÍA INTRAVENOSA

Elaborado por:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – ESPAÑA

Grifols Argentina, S.A.
Av. Mitre N° 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro
Pcia. de Buenos Aires – ARGENTINA

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Industria Española. Venta bajo receta.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Dirección Técnica: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 30 °C. NO CONGELAR.

Lote:
Cad.:

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CV

Grifols Argentina S.A.
A. Caminos
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.
Sebastián E. Nava
SEBASTIÁN E. NAVA
APODERADO



10917

ETIQUETA

Flebogamma® 10% DIF

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

20 g/ 200 ml

Solución para perfusión - VÍA INTRAVENOSA

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

D-Sorbitol 50 mg/ml, agua para preparaciones inyectables c.s.p. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar entre 2 °C y 30 °C. No congelar. Industria Española. Venta bajo receta.

Certificado N°:

PARA COLGAR TIRE DE AQUÍ

Lote:

Cad.:

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TECNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

SEBASTIAN C. NAVA
APODERADO

11317



PROSPECTO

Flebogamma® 10% DIF
Solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Industria Española
Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Un ml contiene:
Inmunoglobulina humana normal.....100 mg
(La pureza es de al menos 97% IgG)

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

El porcentaje de subclases IgG es (valores aproximados):

IgG₁ 66,6%
IgG₂ 27,9%
IgG₃ 3,0%
IgG₄ 2,5%

El contenido máximo de IgA es de 100 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma humano procedente de donantes humanos.

Los excipientes son D-sorbitol 50 mg/ml y agua para preparaciones inyectables c.s.p.

(Ver sección correspondiente a Precauciones para más información sobre excipientes).

FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión que se presenta en 1 vial de 5 g/50 ml, 10 g/100 ml o 20 g/200 ml de inmunoglobulina humana normal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulina humana normal para administración intravascular. Código ATC: J06BA02.

CV

Grifols Argentina S.A.
Andrea Caminos
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Sebastian E. Nava
SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO

1317



INDICACIONES

Flebogamma DIF está indicado para:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada (ver sección Precauciones).
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase estacionaria y que no respondieron a la inmunización neumocócica.
- Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre.
- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 1000 donaciones. La distribución de subclases de la inmunoglobulina G es estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo.

Las dosis suficientes de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

El mecanismo de acción en aquellas indicaciones distintas al tratamiento de reposición no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

Se realizaron tres ensayos clínicos con Flebogamma DIF, uno de tratamiento de reposición en pacientes con inmunodeficiencia primaria (en adultos y en niños de más de 6 años) y dos de inmunomodulación en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (uno en adultos y otro en adultos y niños de entre 3 y 16 años).

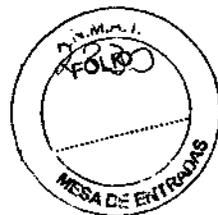
Grifols Argentina S.A.


Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

IGIV3I-Grifols10%Argentina\201512 oficio\Informacion para el profesional_270115.doc


SEBASTIÁN E. NAVAL
APROBADO



Farmacocinética

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.

Flebogamma 10% DIF tiene una semivida de 34-37 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 del sistema retículo endotelial.

Población pediátrica

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

POSOLOGÍA

El tratamiento de reposición 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.

En el tratamiento de reposición puede ser necesario individualizar la dosificación para cada paciente, dependiendo de su respuesta clínica y farmacocinética. A título informativo se indica el siguiente régimen de dosificación.

Tratamiento de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel de IgG pre-infusión (medido antes de la siguiente perfusión) de por lo menos 5-6 g/l. Se requieren de tres a seis meses desde el inicio del tratamiento para establecer el estado estacionario. 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 un nivel pre-infusión de 5 - 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha conseguido el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Los niveles pre-infusión deben medirse y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir el nivel de infección, puede ser necesario incrementar la dosis a fin de alcanzar los niveles pre-infusión superiores.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado; hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes

Handwritten signature

Handwritten signature
Dra. ANDREA CAMINOS
 DIRECTORA TÉCNICA

Handwritten signature
SEBASTIÁN NAVIA
 APODERADO

15/07/17



con mieloma múltiple en fase estacionaria, que no respondieron a la inmunización neumocócica; niños y adolescentes con SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes

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

Hipogammaglobulinemia en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Los niveles pre-infusión deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

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

El tratamiento puede repetirse en caso de recidiva.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse 1,6-2,0 g/kg divididos en varias dosis durante 2-5 días o 2,0 g/kg en dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

La posología recomendada se detalla en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2-0,8 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	cada 3-4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l.
Inmunomodulación:		

W

0317



Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1 ^{er} día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2-5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Población pediátrica

Flebogamma 10% DIF está contraindicado en niños de 0 a 2 años (ver sección Contraindicaciones).

La posología en niños y adolescentes (2-18) no es diferente de la de los adultos, puesto que la posología para cada indicación va asociada al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

Flebogamma 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos treinta minutos. De nuevo, si se tolera, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros treinta minutos. Si el paciente tolera bien la administración, se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de administración. La velocidad de administración debe ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones sucesivas puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5% (ver sección Precauciones).

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO

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

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o de color amarillo pálido. Las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos no deben utilizarse.

Grifols Argentina S.A.

Dr. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

SEBASTIAN DE NAVAJA
APODERADO

Cy

1317



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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Precauciones.

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección Precauciones).

En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

ADVERTENCIAS

Embarazo y lactancia

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 productos con IgIV atraviesan la placenta de manera más intensa después del tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan con la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a los patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas.

Efectos sobre la capacidad de conducción

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas, tales como mareo, relacionadas con Flebogamma DIF. Los pacientes que hayan sufrido reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas desaparezcan para poder conducir o utilizar máquinas.

PRECAUCIONES

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En personas de más de 2 años de edad con IHF, se desarrolla una aversión espontánea a la fructosa que contienen algunos alimentos y que puede dar lugar a la aparición de algunos síntomas (tales como vómitos, trastornos gastrointestinales, apatía, retraso de altura y peso). Por lo tanto, es necesario un historial detallado con respecto a los síntomas de la IHF para cada paciente antes de recibir Flebogamma DIF.

CW

En el caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Determinadas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de administración. La velocidad de administración recomendada descrita en la sección Posología debe respetarse estrictamente. Los pacientes deben ser monitorizados y vigilados minuciosamente por si aparece algún síntoma durante el periodo de perfusión.

Determinadas 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 poco frecuentes, al cambiar de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando primero el medicamento lentamente (a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min).
- durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, pacientes que han cambiado de producto IgIV o cuando ha transcurrido un largo periodo de tiempo desde la perfusión anterior, deben monitorizarse 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 caso de que se produzcan reacciones adversas, se reducirá la velocidad de administración o se suspenderá la administración.

El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas.

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

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

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes, y se pueden producir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IgIV no está indicado en pacientes con deficiencia de IgA selectiva si ésta es la única alteración destacable.

Grifols Argentina S.A.
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

SEBASTIAN ETNAVA
APODERADO



Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede producir un descenso brusco de la presión arterial asociada con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron bien tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV con la aparición de eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, accidente cerebro vascular (incluyendo ictus), embolismo 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 perfundir una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y con historia 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 incrementen la viscosidad de la sangre).

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos 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.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean 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 debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de 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. Este síndrome suele darse con más frecuencia asociado a altas dosis de IgIV (2 g/kg).

CA

Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

SEBASTIAN NAVALA
APODERADO

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

IGIV31



Anemia hemolítica

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación *in vivo* de glóbulos rojos con inmunoglobulinas *in vivo*, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis (ver sección Reacciones adversas).

Interferencia con pruebas serológicas

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

La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocitarios, por ejemplo A, B, D, puede afectar a algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo al test directo de antiglobulina (DAT, test directo de Coombs).

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 las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar e 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 tomadas se consideran efectivas para los virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no envueltos de la hepatitis A y el parvovirus B19.

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

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

Población pediátrica

Se recomienda monitorizar las constantes vitales de los pacientes pediátricos cuando se administre Flebogamma DIF.

CM

Grifols Argentina S.A.


Dra. ANDREA CAMENOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.


SEBASTIAN E. NAVAL
APODERADO

1° 311 7



INTERACCIONES

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela durante un periodo de al menos 6 semanas y hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de 3 meses antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Población pediátrica

Se espera que las mismas interacciones mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica.

Incompatibilidades

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente, pueden producirse reacciones adversas tales como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y leve dolor de espalda.

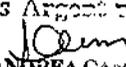
Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede causar una disminución repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando los pacientes no mostraron hipersensibilidad en anteriores administraciones.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias. 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 Precauciones).

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

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

En cuanto a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección Precauciones.

Grifols Argentina S.A.

Dra. ANDREA CAMINO
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.


SEBASTIAN EL MAVA
APODERADO

1 317



Tabla de las reacciones adversas

Se ha observado en los ensayos clínicos un aumento de la frecuencia en las reacciones adversas probablemente relacionado con el aumento de la velocidad de perfusión (ver sección Posología).

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

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- muy raras ($< 1/10.000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Flebogamma 10% DIF

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Bicitopenia, leucopenia	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo, síndrome radicular, síncope vasovagal, temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis, maculopatía, fotofobia	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuentes
	Hipertensión diastólica, sofocos, hematoma, hipertensión, hipertensión sistólica, trombosis	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Goteo retronasal, dolor en los senos nasales, dificultad respiratoria	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Distensión abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, flatulencia, vómitos	Poco frecuentes

19 3/91 7



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, equimosis, eritema, prurito, erupción	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia	Frecuentes
	Artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, dolor de cuello, dolor en una extremidad	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, pirexia, rigor	Frecuentes
	Malestar torácico, dolor torácico, escalofríos, fatiga, sensación de frío, nervios, síndrome seudogripal, reacciones asociadas a la perfusión, eritema en el punto de perfusión, dolor en el punto de perfusión, prurito en el punto de perfusión, hinchazón en el punto de perfusión, malestar, edema periférico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la temperatura corporal	Frecuentes
	Disminución de la presión diastólica de la sangre, incremento de la presión arterial, incremento de la presión sistólica, disminución de la hemoglobina e incremento de la frecuencia cardiaca	Poco frecuentes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia desde que se autorizó el producto para ambas concentraciones fueron dolor en el pecho, eritema, aumento y disminución de la presión arterial, malestar, disnea, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de espalda, cefalea y escalofríos.

Población pediátrica

Se evaluaron los resultados de seguridad obtenidos en 4 pacientes pediátricos (≤ 17 años) incluidos en el estudio de inmunodeficiencia primaria y los resultados obtenidos en 12 niños (entre 3 y 16 años) incluidos en el estudio de púrpura trombocitopénica inmune (TIP). Se observó que la proporción de cefalea, escalofríos, pirexia, náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardias y dolor de espalda era mayor en niños que en adultos. Se informó de cianosis en un niño, pero no se observó en adultos. La evaluación de las constantes vitales en los estudios clínicos realizados en la población pediátrica no mostró ningún patrón de cambios clínicamente relevante.

SOBREDOSIS

La sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos o pacientes con insuficiencia renal.

Grifols Argentina S.A.

Handwritten initials

Signature
Dr. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Signature
SEBASTIAN CANAVA
APODEADO

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Flebogamma DIF en niños. Sin embargo, al igual que en la población adulta, la sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, como en otras inmunoglobulinas intravenosas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

PRESENTACIONES

50 ml, 100 ml o 200 ml de solución en viales (vidrio tipo II) con tapón (caucho clorobutilo).

Tamaño del envase: 1 vial

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 30 °C. No congelar.

Desechar el contenido no utilizado debido al riesgo de contaminación bacteriana.

CADUCIDAD

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

TITULAR Y FABRICANTE

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – ESPAÑA

Importado por:
Grifols Argentina, S.A.
Av. Mitre N° 3.790/98, (B 1605 BUT) Munro
Pcia. de Buenos Aires - ARGENTINA

Dir. Téc.: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

Fecha de última revisión:

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Flebogamma® 10% DIF

Solución para perfusión

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este 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 ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- 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 Flebogamma DIF y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Flebogamma DIF
3. Cómo usar Flebogamma DIF
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Flebogamma DIF
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Flebogamma DIF y para qué se utiliza

Qué es Flebogamma DIF

Flebogamma DIF contiene inmunoglobulina humana normal. Este medicamento pertenece a una clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas intravenosas. Estos se usan para tratar condiciones en las cuales el sistema inmunitario no funciona correctamente frente a las enfermedades.

Para qué se utiliza Flebogamma DIF

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Grifols Argentina S.A.

Dr. Andrea Caminos
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Sebastian E. Hava
SEBASTIAN E. HAVA
APODERADO

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente. Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y hematomas. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Flebogamma DIF

No use Flebogamma DIF

- Si usted es alérgico a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IgA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IgA.
- Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento. (Ver precauciones especiales sobre los excipientes al final de esta sección).

Advertencias y precauciones

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

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- si se administra a una velocidad de perfusión elevada.
- si usted tiene hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia (una condición que implica bajos niveles de inmunoglobulina en sangre) con o sin déficit de IgA.
- si usted recibe Flebogamma DIF por primera vez, o ha cambiado de producto de inmunoglobulina humana normal (IgIV), o ha transcurrido un largo periodo de tiempo (p.e. varias semanas) desde la última perfusión. Usted será controlado exhaustivamente hasta una hora después de la perfusión para detectar posibles reacciones adversas.

Las reacciones alérgicas son poco frecuentes. Éstas pueden aparecer en casos aislados si usted no tiene suficientes inmunoglobulinas de tipo IgA en sangre o si se han desarrollado anticuerpos anti-IgA.

Pacientes con factores de riesgo preexistentes

Por favor, informe a su médico si usted padece cualquier otra condición patológica y/o enfermedad, ya que se requiere una mayor precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos. En particular, informe a su médico si usted padece:

- diabetes

1317



- presión sanguínea alta
- historia de enfermedad vascular o eventos tromboticos
- sobrepeso
- disminución del volumen sanguíneo
- enfermedades que incrementen la viscosidad sanguínea
- mayores de 65 años de edad

Pacientes con problemas renales

Si usted padece problemas renales, su médico debe considerar si suspender el tratamiento, ya que se han comunicado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron tratamiento con IgIV, generalmente en pacientes con factores de riesgo.

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

Efectos sobre los análisis de sangre

Después de recibir Flebogamma DIF, los resultados de ciertos análisis de sangre (pruebas serológicas) se pueden ver alterados durante algún tiempo. Si se le realiza un análisis de sangre después de recibir Flebogamma DIF, por favor informe al analista o a su médico de que ha recibido dicha medicación.

Precauciones especiales de seguridad

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar una serie de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto también es aplicable a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para los virus no envueltos de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han asociado a infecciones por hepatitis A o parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos frente a estas infecciones, como los contenidos en el medicamento, son protectores.

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

Niños y adolescentes

Se deben observar las constantes vitales (temperatura corporal, presión sanguínea, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria) durante la perfusión de Flebogamma DIF.

Uso de Flebogamma DIF con otros medicamentos

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos.

IGIV3I-Grifols10%\Argentina\201512 oficio\información para el paciente_270116.doc

Grifols Argentina S.A.

Dra. ANTONIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

3

SEBASTIAN M. JAYA
APODERADO

- Efectos sobre las vacunas: Flebogamma DIF puede reducir la eficacia de ciertos tipos de vacunas (vacunas con virus vivos atenuados). En el caso de rubéola, paperas y varicela, debe transcurrir un periodo de hasta 3 meses después de recibir este medicamento y antes de recibir estas vacunas. En el caso del sarampión, el periodo es de hasta 1 año.

Embarazo y lactancia

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 cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden experimentar reacciones (tales como mareo o náuseas) durante el tratamiento que podrían afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Flebogamma DIF contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol por ml. Si su médico le ha informado de que sufre intolerancia a algunos azúcares, contacte con él antes de usar este medicamento.

En personas de más de 2 años con problemas para tolerar la fructosa, se puede desarrollar una reacción espontánea a los alimentos que contienen fructosa y que puede dar lugar a los siguientes síntomas: vómitos, trastornos gastrointestinales, apatía, retraso de altura y peso. Por lo tanto, los pacientes deberían ser examinados para los síntomas de Intolerancia Hereditaria a la Fructosa antes de recibir Flebogamma DIF.

3. Cómo usar Flebogamma DIF

Flebogamma DIF es para administración intravenosa (inyección en vena). Puede administrárselo usted mismo si previamente ha recibido una formación completa por parte del personal hospitalario. Usted debe realizar la perfusión exactamente como se le ha enseñado a fin de evitar la presencia de gérmenes. Nunca debe administrarse una inyección si está solo, siempre debe haber un adulto presente.

La dosis que usted reciba dependerá de su enfermedad y de su peso y será calculada por su médico (ver sección "Instrucciones para los profesionales del sector sanitario" al final del prospecto).

Al comienzo de la perfusión usted recibirá Flebogamma DIF a una velocidad baja (0,01 ml/kg/min). Si lo tolera bien, su médico puede aumentar gradualmente la velocidad de perfusión (hasta 0,08 ml/kg/min).

Uso en niños

No se considera que la dosis en niños sea distinta a la de los adultos, ya que ésta depende de la enfermedad y del peso del niño.

Si usted recibe más Flebogamma DIF del que debe

Si recibe más Flebogamma DIF del que debiera, su cuerpo puede sufrir una sobrecarga de líquidos. Esto puede ocurrir especialmente si usted es un paciente de riesgo, por ejemplo si es de edad avanzada o si tiene problemas renales. Consulte inmediatamente a su médico.

ay

Grifols Argentina S.A.

Andrea Caminos
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Sebastián E. Nava
SEBASTIÁN E. NAVA
APODERADO

013107



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

Si olvidó usar Flebogamma DIF

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico y siga sus instrucciones. No debe administrarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Flebogamma DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina. **Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:**

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico (cuyos síntomas son erupción en la piel, hipotensión, palpitaciones, silbidos al respirar, tos, estornudos y dificultades para respirar, entre otros), incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (cuyos síntomas o señales son dolor de cabeza, miedo o sensibilidad a la luz, rigidez de nuca).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias (reacciones adversas en la piel).
- Incremento en los niveles de creatinina sérica (prueba que mide la función renal) y/o fallo renal agudo (cuyos síntomas o señales son dolor en la zona lumbar, fatiga, descenso de la cantidad de orina).
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio (presión en la zona del pecho con sensación de que el corazón late muy rápido), accidente vascular cerebral (debilidad en los músculos de la cara, brazos o piernas, dificultad para hablar o para entender a otros cuando hablan), embolia pulmonar (falta de aliento, dolor en el pecho y fatiga) y trombosis venosa profunda (dolor e hinchazón en una extremidad).

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca)
- hipotensión (disminución de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos) o escalofríos

IGIV31-Grifols10%Argentina\201512_oficio\información para el paciente_270116.doc

Grifols Argentina S.A.

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

ACT
Dra. ANDREA CAMENOS
DIRECTORA TÉCNICA

SEBASTIÁN E. NAVA
APROBADO

1 397



Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 100):

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o disminución de la presión sanguínea
- enrojecimientos
- hematoma
- trombosis
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobulina
- aumento del ritmo cardiaco

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- disnea (dificultad para respirar)

CH

Grifols Argentina S.A.

Joan
Dra. ANDREA CAMENOS
DIRECTORA TÉCNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Sebastian E. Nava
SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO



10317

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Se observó que la proporción de dolor de cabeza, escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, disminución de la presión sanguínea, aumento de la frecuencia cardíaca y dolores de espalda fue mayor en niños que en adultos. Se comunicó cianosis (falta de oxígeno en sangre) en un niño, pero no en adultos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. Conservación de Flebogamma DIF

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y cartón después de CAD.

Conservar entre 2 °C y 30 °C. No congelar.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar este medicamento si la solución está turbia o tiene sedimentos.

Desechar el contenido no utilizado debido al riesgo de contaminación bacteriana.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Flebogamma DIF

- El principio activo es la inmunoglobulina humana normal (IgIV). Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal, de la que al menos el 97% es IgG.

- 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

El porcentaje de subclases de IgG es aproximadamente 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ y 2,5% IgG₄. El contenido de IgA es inferior a 100 microgramos/ml.

- Los componentes restantes son sorbitol y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 para más información sobre componentes).

Aspecto del producto y contenido del envase

Flebogamma DIF es una solución para perfusión. La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido.

Flebogamma DIF se presenta en viales de 5 g/50 ml, 10 g/100 ml y 20 g/200 ml.
Tamaño de envase: 1 vial
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Handwritten mark

Grifols Argentina S.A.

Handwritten signature
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TÉCNICA

Handwritten signature
SEBASTIAN E. NAVIA
APODERADO

13117



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado en **Instituto Grifols, S.A.**, España

Importado por: Grifols Argentina, S.A.
Av. Mitre N° 3790/98, (B 1605 BUT) Munro
Pcia. de Buenos Aires – ARGENTINA
Dirección Técnica: Andrea R. Caminos, farmacéutica.

Handwritten initials or signature, possibly 'CR'.

Grifols Argentina S.A.

Handwritten signature of Andrea Caminos.
Dra. ANDREA CAMINOS
DIRECTORA TECNICA

GRIFOLS ARGENTINA S.A.

Handwritten signature of Sebastian E. Nava.
SEBASTIAN E. NAVA
APODERADO