Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2662

BUENOS AIRES, 07 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003172-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KIOVIG / INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 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, aprobada por Certificado Nº 54.063.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 160 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KIOVIG / INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 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, aprobada por Certificado Nº 54.063 y Disposición Nº 5373/07, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 125 a 157.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5373/07 los prospectos autorizados por las fojas 125 a 135, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de

modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.063 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003172-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2662

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2662..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.063 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KIOVIG / INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 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.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5373/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006424-07-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3767/12.-	Prospectos de fs. 125 a 157, corresponde desglosar de fs. 125 a 135.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 54.063 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 07 MAY 2013,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003172-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2662

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Baxter

Proyecto de prospecto

KIOVIG
Inmunoglobulina Humana Normal
Solución Inyectable

Industria Belga **Venta Bajo Receta**

Fórmula cuali-cuantitativa
Cada ml de solución inyectable contiene:
Principio Activo:
Inmunoglobulina Humana Normal. .....100 mg
(correspondientes al contenido de proteína humana, de la cual un 98% es inmunoglobulina G (IgG), Contenido máximo de IgA: 0,14 mg / ml).

Excipientes:
Cada ml de la solución reconstituida contiene:
Glicina.....0,25 mmol

Solvente:
Agua para inyectables c.s.p.....1,0 ml

Cada vial de producto contiene:

Principio activo:	**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**
Inmunoglobulina Humana Normal (mg)	1000	2500	5000	10.000	20.000	30.000
Excipientes:						
Glicina (mmol)	2,5	6,25	12,5	25	50	75
Solvente:						
Agua para inyectables c.s.p. (ml)	10	25	50	100	200	300

Acción Terapéutica
Agente de inmunización pasiva inespecífico (Código ATC J06BA02).

Indicaciones
KIOVIG está indicado en:

- **Terapia de reemplazo en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en casos de:**
  - Síndromes primarios de inmunodeficiencia con la producción de anticuerpos alterada
  - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos
  - Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica.
  - Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
  - SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes

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

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

- 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
- Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas:

KIOVIG contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos.
KIOVIG 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 inmunoglobulina G es casi proporcional a la del plasma humano funcional. Dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer niveles de inmunoglobulina G anormalmente bajos a valores normales.
No se ha aclarado completamente el mecanismo de acción en aquellas indicaciones diferentes a la terapia de reemplazo, pero incluye efectos inmunomoduladores.

Propiedades Farmacocinéticas:

La biodisponibilidad de KIOVIG después de la administración intravenosa es inmediata y completa. Se distribuye relativamente rápido entre plasma y el fluido extravascular, después de aproximadamente 3-5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimientos intra y extravascular.
Los parámetros farmacocinéticos para KIOVIG se determinaron en dos estudios clínicos realizados en pacientes con IDP en Europa y EEUU. 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 vida media de KIOVIG después de la administración es de 32,5 días. Esta vida media puede variar según el paciente, sobre todo en casos de inmunodeficiencia primaria. En la siguiente tabla se resumen parámetros farmacocinéticos para el 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, n=64). Los valores obtenidos en los estudios son equiparables a los parámetros comunicados para otras inmunoglobulinas humanas.

Resumen de parámetros farmacocinéticos de KIOVIG

Parámetro	Niños (12 años o menores)		Adolescentes (13 años a 17 años)		Adultos (18 años o mayores)	
	Mediana	95 % IC *	Mediana	95 % IC	Mediana	95 % IC
Vida media terminal (días)	41,3	20,2 a 86,8	45,1	27,3 a 89,3	31,9	29,6 a 36,1
C_{min} (mg/dl)/(mg/mg)	2,28	1,72 a 2,74	2,25	1,98 a 2,64	2,24	1,92 a 2,43
C_{max} (mg/dl)/(mg/mg)	4,44	3,30 a 4,90	4,43	3,78 a 5,16	4,5	3,99 a 4,78
Recuperación *in vivo* (%)	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)	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.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Datos Preclínicos de Seguridad
Las inmunoglobulinas son componentes normales del organismo.
La seguridad de KIOVIG se ha demostrado en varios estudios no-clínicos. Los datos no-clínicos no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con una serie de estudios convencionales sobre 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 de 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.

Posología / Modo de Administración

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

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación. En el tratamiento de reemplazo es necesario individualizar la dosis para cada paciente según la respuesta farmacocinética y clínica. Puede emplearse los siguientes regímenes de dosis como guía orientativa.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria:
El régimen de dosis debe conseguir un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5-6 g/l. Se requieren 3 a 6 meses luego del inicio de la terapia para restablecer el estado estacionario. La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,8 g/kg de peso corporal (PC) en una única administración, seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 o 4 semanas.
La dosis requerida para conseguir un nivel valle de 5-6 g/l es de 0,2 a 0,8 g / kg / mes.
El intervalo de dosis cuando se ha conseguido el estado estacionario, varía de 2 a 4 semanas.
Deben medirse los niveles valle y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos: Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica; SIDA congénito e infecciones bacterianas recurrentes:
La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas:
La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune primaria
Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:
- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez dentro de 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.

Enfermedad de Kawasaki:
Deben administrarse 1,6 – 2,0 g/kg dividido en varias dosis durante 2 a 5 días, o 2,0 g/kg como dosis única.
Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Neuropatía Motora Multifocal
Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días.
Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2-4 semanas o 2 g/kg cada 4-8 semanas
Estas recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicaciones	Dosis	Frecuencia de la administración

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 12.481

Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia primaria.	- dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - a continuación: 0,2- 0,8 g/kg	Cada 3- 4 semanas para obtener niveles mínimo (valle) de IgG de al menos 5 –6 g/l.
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia secundaria.	0,2- 0,4 g/kg	Cada 3- 4 semanas para obtener niveles mínimo (valle) de IgG de por lo menos 5 –6 g/l.
SIDA congénito.	0,2- 0,4 g/kg	Cada 3- 4 semanas.
Hipogammaglobulinemia (<4/l) en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas)	0,2- 0,4 g/kg	Cada 3- 4 semanas para obtener un nivel valle de IgG por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopénica inmune primaria.	0,8- 1,0 g/kg o 0,4 g/kg / día	El primer día , pudiéndose repetir una vez dentro de los tres días siguientes. Durante 2-5 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg / día	Durante 5 días.
Enfermedad de Kawasaki	1,6- 2,0 g/kg o 2,0 g/kg	En varias dosis durante 2 a 5 días, asociada con ácido acetilsalicílico. En una dosis, asociada con ácido acetilsalicílico.
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis incial : 2 g/kg Dosis de mantenimiento : 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2.5- dias Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas

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.

Vía de administración:
Por vía intravenosa.
Durante los primeros 30 minutos la inmunoglobulina humana normal, debe administrarse por vía IV a una velocidad de 0,5 ml /kg/h. Si es bien tolerado (Ver "**Precauciones y Advertencias**"), la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 6 ml/kg /h. Datos clínicos obtenidos de un número limitado de pacientes también indican también que pacientes adultos con inmunodeficiencia primaria (IPD) pueden tolerar una velocidad de infusión de hasta 8 ml/kg /h. Para información adicional sobre precauciones de empleo, ver "**Precauciones y Advertencias**"

Si se requiere una dilución previa a la infusión, KIOVIG puede diluirse con una solución de glucosa al 5%, hasta una concentración final de 50 mg/ml (inmunoglobulina al 5%). Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver "**Instrucciones de Empleo**".

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

Instrucciones de Empleo:
El producto debe alcanzar la temperatura corporal o ambiente antes de su uso. Si es necesario realizar una dilución, se recomienda una solución de glucosa al 5%. Para la obtención de inmunoglobulina de 50 mg/ml (al 5%), se debe diluir KIOVIG 100 mg / ml de KIOVIG (10%) con un volumen igual de solución de glucosa. Se recomienda minimizar el riesgo de contaminación microbiana durante la dilución.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
MN: 13.48

El producto debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar 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 debe administrarse solamente 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 las normas locales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. (Ver "**Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**")
Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Ciertas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de administración.
La velocidad recomendada de administración descripta en la sección de "**Posología/Modo de Administración**", debe respetarse cuidadosamente.
Los pacientes deben ser monitoreados y observados cuidadosamente respecto a cualquier síntoma durante todo el período de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden producirse de forma más frecuente:

- En caso de una elevada velocidad de infusión
- 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.

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

- No son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando el producto lentamente (0,5 ml/kg de peso corporal/hora)
- Son cuidadosamente monitoreados 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 infusión anterior, deben monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, para detectar potenciales signos adversos. El resto de pacientes deben ser observados 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 la reacción adversa.
En caso de shock, deberá implementarse el tratamiento médico estándar.

En todos los pacientes la administración de IgIV requiere:
- una adecuada hidratación antes de comenzar la infusión de IgIV.
- monitoreo de la diuresis.
- monitoreo de los niveles séricos de creatinina.
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

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 verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras, pudiendo producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA. IgIV no está indicado en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en caso de que esta deficiencia sea la única alteración destacable.
Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Existen evidencias clínicas que asocian la administración de IgIV y la aparición de eventos tromboembólicos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda que se suponen que están relacionados con el incremento relativo de la viscosidad sanguínea por el alto flujo de la inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Se debe tener precaución cuando se prescriba y se infunda una IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo ya existentes de eventos trombóticos, (como historial de ateroesclerosis, múltiples factores de riesgo cardiovascular, edad avanzada, gasto cardíaco alterado, hipertensión, 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):

Pueden darse casos de hiperproteinemia, viscosidad sérica elevada y consiguiente seudohiponatremia 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 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 o paraproteinemia.

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento. 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, se debe valorar la administración de IgIV que no contengan estos excipientes.
KIOVIG no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.
En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal grave los productos con IgIV se deben administrar a la velocidad de infusión mínima y a la dosis adecuada,

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión
Se ha observado edema de pulmón no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se había administrado IgIV (incluyendo KIOVIG)

Síndrome de meningitis aséptica
Se ha observado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción de tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días sin secuelas. 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 mm^3, principalmente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl.
El síndrome de meningitis aséptica suele darse con más frecuencia asociado con altas dosis de IgIV (2 g/kg)

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

Interferencia con pruebas serológicas

Cynthia Testolin
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A
Apoderada

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

Agentes transmisibles
KIOVIG se elabora a partir de plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes de uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica aseguradora respecto a la ausencia de transmisores de hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos contribuye de forma considerable a la seguridad viral.

Cada vez que se administra KIOVIG a un paciente, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

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, la rubéola, paperas y la varicela, durante un período 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 un año. Por lo 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.

Población pediátrica
No se han realizado estudios de interacción con KIOVIG en la población pediátrica.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Embarazo
La seguridad de este medicamento durante el embarazo no ha sido establecida en estudios clínicos controlados y por lo tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y mujeres en período 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 a la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas.
Fertilidad.
La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la Capacidad de 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.

Reacciones Adversas

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Resumen del perfil de seguridad
Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y leve dolor de espalda..
Raramente la inmunoglobulina humana normal puede causar una caída 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. 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 trasfusión (ver "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso")

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 vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se realizaron 2 ensayos clínicos con KIOVIG en pacientes con Inmunodeficiencia primario (IDP) en Europa y los EEUU. En el estudio europeo, 22 sujetos con hipo y agammaglobulinemia recibieron KIOVIG durante 6 meses. El estudio clínico americano fue realizado con 61 sujetos con IDP, que recibieron KIOVIG durante 12 meses. En Europa, se realizó un estudio clínico adicional en 23 pacientes con Púrpura trombocitopénica (PTI). No se observó ninguna reacción adversa grave durante los estudios, con la excepción de dos episodios de meningitis aséptica en uno de los pacientes del estudio IDP en EEUU, que fue considerado como posiblemente relacionado al medicamento del estudio. La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve a moderada.

En los estudios IDP en la Unión Europea y EEUU la tasa global de reacciones adversas por infusión fue 0,27. Como era esperado, la tasa de reacciones adversas por infusión en el ensayo PTI fue más alta (0,49) debido a una dosificación mucho mayor; el 87,5% de estas reacciones adversas fueron consideradas como leves. Las reacciones adversas comunicadas en los tres estudios y a partir de la vigilancia post-comercialización se resumen y clasifican de acuerdo con la clase de órgano del sistema MedDRA y se indica su frecuencia en la tabla siguiente.

Tabla lista de reacciones adversas
La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido). Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y 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.

Frecuencia de reacciones adversas (Ras)		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Término preferido por MedDRA**	**Categoría de frecuencia de reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Bronquitis, nasofaringitis	Frecuentes
	Sinusitis crónica, infección fúngica, infecciones, infección renal, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
	Meningitis aséptica	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfoadenopatía	Poco frecuentes
	Hemólisis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos endócrinos	Trastornos de tiroides	Poco frecuentes

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareo, migraña	Frecuentes
	Amnesia, sensación de ardor, disartria, disgeusia, insomnio	Poco frecuentes
	Accidentes isquémicos transitorios, temblor	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis, dolor ocular, hinchazón ocular	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
	Líquido en el oído	Poco frecuentes
Trasfornos cardíacos	Taquicardia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Rubor, hipertensión	Frecuentes
	Frialdad periférica, flebitis	Poco frecuentes
	Trombosis venosa profunda, hipotensión	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, rinorrea	Frecuentes
	Asma, congestión nasal, hinchazón orofaringea, dolor faringolaríngeo	Poco frecuentes
	Embolia pulmonar, edema pulmonar, disnea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, urticaria	Frecuentes
	Edema angioneurótico, urticaria, sudor frío, contusión, dermatitis, erupción eritematosa, erupción con prurito	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades	Frecuentes
	Espasmos musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy frecuente
	Fatiga, síntomas similares a la gripe, dolor en el punto de infusión, hinchazón en el punto de infusión, rigidez	Frecuentes
	Prurito en el punto de aplicación, presión en el pecho, sensación de calor, flebitis en el punto de infusión, reacción en el punto de infusión, sensibilidad en el punto de inyección, malestar, edema periférico, hinchazón.	Poco frecuentes
	Dolor torácico, escalofríos	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la temperatura corporal	Frecuentes
	Aumento del colesterol en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, descenso del hematocrito, descenso del recuento de eritrocitos, aumento de la frecuencia respiratoria, descenso del recuento de leucocitos	Poco frecuentes

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13.481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

	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

Por seguridad en relación con los agentes transmisibles, ver "**Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**"

Incompatibilidades
Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "**Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones**"
Sobredosis
La sobredosis puede provocar una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos o pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.
Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones
- KIOVIG 1 g /10 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 1000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 2,5 g / 25 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 2500 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 5 g / 50 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 5000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 10 g / 100 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 10.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 20 g / 200 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 20.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 30 g / 300 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 30.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal
- KIOVIG 1 g /10 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 1000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.
- KIOVIG 2,5 g / 25 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 2500 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.
- KIOVIG 5 g / 50 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 5000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.
- KIOVIG 10 g / 100 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 10.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.
- KIOVIG 20 g / 200 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 20.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.
- KIOVIG 30 g / 300 ml.
  1 Frasco de solución inyectable conteniendo 30.000 mg de Inmunoglobulina Humana Normal con equipo de administración.

Conservación

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN: 13481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

Conservar a temperatura ambiente (no mayor a 25°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

Si es necesaria una dilución a concentraciones más bajas, **se recomienda el uso inmediato después de la dilución y descartar el remanente no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él, acorde a los protocolos localmente establecidos**. 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.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 54.063
Dirección Técnica: Pamela C. Marcuzzi, Farmacéutica.

Elaborado por:
Baxter S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7860 Lessines, Bélgica.

Representante y distribuidor en Argentina
Baxter Argentina S.A. Av. Olivos 4140, (B1667 AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha: Junio 2012
ccsi200200903/20020101020/i20020110923

Cynthia Testolin
Farmacéutica
Co- Directora Técnica
MN. 13.481

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A
Apoderada