

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMMUNOREL SOLUCIÓN INYECTABLE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBSEPTORIO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
06 SEP 2013	
N° Ref.:	RF 401807/12
N° Registro:	B-2335/13
Firma Profesional:	

Inmunoglobulina Normal para uso Intravenoso B.P.

© ~~ImmunoRel~~ solución al 5%

DESCRIPCIÓN

® *ImmunoRel* es una preparación solvente/tratada con detergente, estéril, de inmunoglobulina G cromatográficamente purificada (IgG) derivada de un pool de plasma humano. El producto es fabricado mediante el proceso de fraccionamiento de Cohn modificado, seguido por la ultrafiltración y la cromatografía de intercambio iónico. El proceso de fabricación incluye el tratamiento con una mezcla de detergente solvente orgánico compuesta por Tri-n-butil fosfato y TritonX-100. El proceso de fabricación proporciona una reducción viral significativa según lo confirmado por estudios in vitro. El proceso de fabricación aísla la IgG sin modificación química o enzimática adicional y la porción Fc se mantiene intacta. Ésta contiene todas las actividades de anticuerpo de la IgG, contra los agentes bacterianos y virales, que son capaces de la opsonización y neutralización de los microbios y de las toxinas que están presentes en la población donante normal. La distribución de la subclase de la IgG es también muy similar a la que se encuentra en el plasma normal. Este producto contiene pequeñas cantidades de IgA ($\leq 80\text{mg/l}$). La maltosa es utilizada como estabilizador en la concentración de 100g/l.

COMPOSICIÓN

está disponible en solución al 5% de concentración en preparaciones de 50 ml y 100 ml.

Cada frasco contiene:

Inmunoglobulina G	50 g/l
Maltosa como Estabilizador	100 g/l
Contenido de IgA	$\leq 80\text{ mg/l}$
Inmunoglobulina subclase	Distribución normal

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Farmacodinámica**

La inmunoglobulina es un agente inmunomodulador que tiene acciones múltiples:

1. La saturación de los receptores Fc en los macrófagos. 2. La modulación de la activación del complemento. 3. La supresión de los anticuerpos idiotípicos. 4. La supresión de varios mediadores inflamatorios, incluyendo las citocinas, las quimiocinas, y las metaloproteinasas.

La región Fc de la IgG facilita la interacción con y la señalización a través de los receptores Fc sobre los fagocitos, las células B, y otras células y con las proteínas de plasma Fc-vinculante (por ejemplo, componentes del sistema de complemento). El bloqueo de los receptores macrófagos Fc es considerado el mecanismo primario de acción de la globulina inmune en personas con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y otras citopenias mediadas por autoanticuerpo. En las personas con la enfermedad de Kawasaki, la IGIV es pensada para inhibir la generación de los complejos de ataque a la membrana (C5b-C9) y el posterior daño del tejido complemento-mediador al vincular los componentes activados C3b y C4b, impidiendo así su deposición sobre las superficies de destino. En las personas con dermatomiositis, la IGIV induce a una disminución de los niveles de plasma del complejo de ataque a la membrana y a una disminución substancial de las cantidades de C3b y del complejo de ataque a la membrana depositados en los capilares endomisiales. El alto contenido de anti-idiotipos en oposición a los autoanticuerpos en la IGIV facilita su capacidad para neutralizar los autoanticuerpos, como se muestra en pacientes con hemofilia adquirida debido a los autoanticuerpos en oposición al factor VIII. Los efectos específicos de la Inmunoglobulina se han descrito. Los resultados de los estudios in vitro C3 aceptado y el efecto de la IGIV en el espacio libre de las células preopsonizadas sugieren que la

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IGIV produce una depresión cinética del C3 aceptado y modifica el proceso de la deposición en fragmentos del complemento sobre los eritrocitos.

La inmunoglobulina contiene anticuerpos naturales, explicando algunos de sus efectos. El suero normal contiene los anticuerpos IgG, IgM, e IgA, que se refieren como anticuerpos naturales porque se inducen sin una inmunización deliberada y son independientes de la exposición antigénica. Se consideran la clave para los efectos inmuno-reguladores de la inmunoglobulina en los desórdenes inmuno-mediadores.

Farmacocinética

En sujetos normales

Las concentraciones máximas de suero ocurren inmediatamente después de la inyección intravenosa de la preparación de inmunoglobulina y están relacionadas con la dosis. Dentro de las 24 horas, hasta el 30% de una dosis puede extraerse mediante catabolismo y distribución. Los datos con respecto a la distribución sugieren que la IGIV se distribuye a través de espacios intra-vasculares (el 60%) y extra-vasculares (el 40%), cruza la placenta (en cantidades que se incrementan después de las 30 semanas de gestación), y se puede excretar en la leche. La vida-media del suero de la inmunoglobulina oscila entre los 21 a 29 días. Esto sin embargo varía de persona a persona y se puede ver afectada por los estados hiper metabólicos.

En inmunodeficiencias primarias

Este producto no se recomienda en pacientes con deficiencias aisladas de IgA. Según los datos indicados en varios estudios clínicos, la vida-media de la IgG (en los pacientes que sufren de condiciones de inmunodeficiencia primaria) varía entre los 26 a 35 días en comparación con los 21 a 29 días en sujetos normales.

En inmunodeficiencias secundarias

Comparado con el promedio de vida-media de 22 días en sujetos normales, la vida-media en pacientes con trasplante de médula ósea puede ser más corto, y dependerá del nivel de las infecciones bacterianas o de las infecciones virales y micóticas sobrepuestas.

En neonatos

El estudio farmacocinético de una sola dosis de inmunoglobulina intravenosa con 500, 750 y 1000 mg/kg en neonatos con pesos al nacer que oscilan desde los 750 a 1500 gramos generalmente muestra una mala eliminación al ser la vida-media más corta en comparación a los sujetos normales.

SEGURIDAD DEL PRODUCTO

El proceso de fabricación para *ImmunoRel* utiliza el plasma recogido de los bancos de sangre aprobados donde los donantes son sometidos a una revisión de sus antecedentes conforme a las pautas establecidas por las autoridades reguladoras. Su sangre es sometida a una revisión para descartar las enfermedades infecciosas obligatorias. Éstos son donantes habituales cuyas muestras son puestas en cuarentena y re-examinadas. El plasma se utiliza para procesamiento solamente si se declara negativo.

Después de su fabricación, el producto es probado mediante métodos adecuados para mostrarlo como negativo de virus tales como el VIH, el VHB, el VHC, el Parvovirus y el VHA. El procedimiento de fabricación incorpora el bien conocido probado y comprobado con el tiempo método de la Tecnología Solvente Detergente, el cual inactiva los virus cubiertos de lípido. Se han empleado múltiples pasos para asegurar la seguridad del producto, por lo tanto, existe una probabilidad muy remota de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en estos productos tales como los virus menos conocidos y el CJD teórico (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

Los estudios de validación fueron llevados a cabo para validar la eficiencia del proceso de fabricación para eliminar y/o para hacer inactivos los virus.

Los procesos de fabricación con los procedimientos incorporados de inactivación viral se han validado según las recomendaciones y pautas proporcionadas por el comité de la propiedad de productos medicinales (pautas del CPMP).

Estos estudios fueron llevados a cabo utilizando muestras iniciales intermedias a las que se les añadieron virus modelo para representar las condiciones del peor-caso. Las muestras apropiadas fueron sacadas para las determinaciones virales de título de los fabricantes intermedios teniendo en mente que los parámetros del proceso; las caracterizaciones y la calidad del producto final cumplan con los requisitos reguladores.

INDICACIONES

Las preparaciones de inmunoglobulina se indican en varias condiciones clínicas. Una lista aprobada de las condiciones clínicas donde se indica es la siguiente:

-Inmunodeficiencia primaria (IDP) –



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Síndrome de Kawasaki
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática
- Leucemia linfocítica crónica de células-B
- Infección pediátrica del VIH 1
- Transplante de células madre hematopoyéticas en ancianos

POSOLOGÍA

La dosis del tratamiento varía de acuerdo a la indicación y a la preparación usadas. La IGIV para un paciente se debe ajustar de acuerdo a la respuesta clínica. Las siguientes son pautas para el programa de dosis:

Nota: Las dosis y la frecuencia se deben basar principalmente en el tratamiento clínico y en la respuesta.

Indicación	Dosis
Terapia del reemplazo en Inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0.4-0.8 g/kg seguida por 0.2-0.8 g/kg cada 2-4 semanas para obtener la IgG a través de un nivel de al menos 4-6 g/l
Terapia del reemplazo en Inmunodeficiencia secundaria (IDS)	0.2-0.4 g/kg cada 3-4 semanas para obtener la IgG a través de un nivel de al menos 4-6 g/l
Transplante Alogénico de Médula Ósea (TMO): (1) Tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (2) Carencia persistente de producción de anticuerpo	0.5 g/kg cada semana a partir del día 7 hasta 3 meses después del trasplante. 0.5 g/kg cada mes hasta que los niveles de anticuerpo vuelvan a la normalidad
Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)	0.8 - 1 g/kg el día 1, repitiéndola posiblemente una vez en el plazo de 3 días o 0.4 g/kg/d por 2 - 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg en varias dosis por 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico o 2 g/kg en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
VIH pediátrico	0.2 - 0.4 g/kg cada 3 - 4 semanas
Síndrome de Guillain Barré (SGB)	0.4 g /kg/d por 3 -7 días

Fuente - EMEA

La IGIV se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal pre-existente y en pacientes considerados de tener mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (incluyendo, pero no limitado a aquellos con diabetes mellitus, edad mayor de 65 años, depleción de volumen, paraproteinemia, sepsis, y pacientes que reciben fármacos nefro-tóxicos conocidos).

En estos casos especialmente es importante asegurar que los pacientes no tengan depleción de volumen antes de la infusión de inmunoglobulina.

La primera infusión de la preparación de inmunoglobulina debe comenzar en el índice inicial de 0.5 ~~0.6 a 1.2~~ mL/kg del peso corporal/hora para los primeros treinta minutos y se puede incrementar hasta 2.4 mL/kg del peso corporal/hora. La infusión subsiguiente al mismo paciente se puede incrementar a 4.8 mL/kg del peso corporal/hora.

La primera infusión de inmunoglobulina en pacientes sin tratamiento previo en agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia puede llevar a efectos secundarios sistémicos. La naturaleza de estos efectos no ha sido aclarada completamente. Algunos de ellos pueden ser debido a la emisión de citocinas pro-inflamatorias por los macrófagos activados en receptores inmunodeficientes. La administración subsiguiente de inmunoglobulina a pacientes inmunodeficientes así como a individuos normales generalmente no causa otros efectos secundarios perjudiciales.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes deben ser observados por al menos 20 minutos después de la administración. En caso de shock, el tratamiento debe seguir las pautas para la terapia de shock.

CONTRAINDICACIONES

La inmunoglobulina intravenosa está contraindicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, quienes poseen anticuerpos para la IgA. La preparación de inmunoglobulina también puede estar contraindicada en los pacientes que tienen una historia previa de reacciones sistémicas severas a la administración intravenosa o intramuscular de la inmunoglobulina humana.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas tales como dolor, dolor de cabeza y escalofríos pueden verse en pacientes con inmunodeficiencia. Las reacciones adversas inflamatorias se han descrito en los pacientes con agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia que nunca antes han recibido la terapia de sustitución de inmunoglobulina o en pacientes cuyo tiempo desde el último tratamiento es mayor de 8 semanas y cuyo índice de infusión inicial excede las 20 gotas (1 ml) por minuto. Esto ocurre en aproximadamente el 10% de tales casos. Tales reacciones también se pueden observar en algunos pacientes durante la terapia de sustitución crónica.

Estas reacciones, que generalmente se hacen evidentes solamente de 30 minutos a 1 hora después del comienzo de la infusión, son el rubor en la cara, sensaciones de tirantez en el pecho, escalofríos, fiebre, vértigos, náusea, diaforesis, e hipotensión. En tales casos la infusión debe ser detenida temporalmente hasta que los síntomas hayan disminuido.

Aunque *ImmunoRel* contiene pequeñas cantidades de IgA, no está indicado para pacientes con deficiencias de IgA. En tales casos hay una buena cantidad de riesgo de reacciones anafilácticas al producto.

Los incrementos en creatinina y nitrógeno uréico en sangre (BUN) han sido observados tan pronto como de uno a dos días después de la infusión. La progresión a la oliguria o a la anuria puede requerir diálisis. Los acontecimientos renales adversos ocasionalmente severos que se han reportado después de la terapia de IGIV incluyen: insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica.

Muy raras veces, se ha reportado una hemólisis suave después de la infusión de los productos intravenosos de la inmunoglobulina. Éstos fueron atribuidos a transferencias del grupo sanguíneo, por ejemplo, anticuerpos anti-D.

Rutas alternativas de administración

~~Varias preparaciones intravenosas de inmunoglobulina han sido administradas a los pacientes mediante rutas alternativas como intraperitoneal, intratecal, intraventricular, oral, etc. Con mucho éxito. Se recomienda a los médicos desearos de saber más sobre estas rutas alternativas de administración consultar la bibliografía pertinente.~~

~~Se conoce que la IGIV, en general, es administrada para la profilaxis y tratamiento de las infecciones peritoneales luego de una cirugía abdominal mayor a través de la ruta intraperitoneal y a través de la ruta intraventricular para la meningoencefalitis y la encefalitis por enterovirus.~~

~~La IGIV también ha sido administrada en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria para reducir el riesgo de infección repetida introducido por las conexiones repetidas a los catéteres permanentes implantados dentro del cuerpo a través de la ruta subcutánea.~~

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

Antes del inicio de la terapia de inmunoglobulina, es esencial corregir la depleción de volumen del paciente infundiendo los fluidos apropiados. La supervisión periódica de los análisis de función renal y de la producción de orina es particularmente importante en los pacientes considerados de tener un mayor riesgo potencial para desarrollar una insuficiencia renal aguda. La función renal, incluyendo la medida del nitrógeno uréico en sangre (BUN), creatinina en suero, debe ser evaluada antes de la infusión inicial de inmunoglobulina y de nuevo en intervalos apropiados a partir de entonces. Si la función renal se deteriora, la discontinuación del producto debe ser considerada.

Generalmente es aconsejable no diluir los derivados del plasma con otros fármacos infusibles. *ImmunoRel* debe ser administrado por una línea separada de infusión. Ningún otro medicamento o fluidos deben ser mezclados con la preparación de *ImmunoRel*.

Embarazo y Lactancia

Embarazo Categoría C: No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con *ImmunoRel*. Tampoco se sabe si *ImmunoRel* puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad de reproducción. Esta preparación debe ser administrada a una mujer embarazada solo si la necesita claramente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las globulinas inmunes intactas tales como aquellas contenidas en *ImmunoRel* cruzan la placenta de la circulación maternal cada vez más luego de las 30 semanas de gestación. En los casos de PTI maternal donde la IGIV fue administrada a la madre antes del parto, la respuesta de las plaquetas y el efecto clínico fueron similares en la madre y en el neonato.

Población Pediátrica y Geriátrica

La administración de altas dosis de IGIV en pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopénica Inmune aguda o crónica no ha revelado ningún peligro pediátrico específico.

Los anticuerpos en IGIV, pueden afectar la eficacia de las vacunas virales vivas atenuadas tales como sarampión, rubeola, y paperas. Los médicos de inmunización deben estar informados de la terapia reciente con IGIV para que las precauciones apropiadas puedan ser tomadas.

ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Desechar cualquier material restante o los frascos medio vacíos.

CADUCIDAD

36 meses.

PRESENTACIÓN

La Inmunoglobulina Intravenosa (Humana) está disponible como infusión intravenosa de 50 ml y 100 ml.

Referencias:

1. Eckert P. Immunoglobulin determination in serum and peritoneal secretion during the post operative period. En: Doenicke A, Steinbereithner K, eds. Immunology In Anaesthesiology and Intensive Care. Vienna, Munich, Berne: Maudrich Verlag, 1982:125-127.
2. Webb DB, Kendra JB, Gross E, Stamatakis JD. Infusion of intravenous Immunoglobulin via implantable subcutaneous catheter. Lancet 1991;337:1617-1618.
3. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura and intravenous immunoglobulin. Cancer 1991;68:1422-1425.
4. Dwyer J. Manipulating the immune system with immunoglobulin. N Engl J Med 1992;326:107-116.
5. Kaveri S, Deitrich G, Hurez V, Kazatchkine M. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune diseases.
6. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of IVIG in bone marrow transplantation. N Engl J Med 1990;323:705-712



Fabricado por:

Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.

®: Marca Registrada de Reliance Life Sciences Pvt. Ltd

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

