

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 50 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal50 mg

(La pureza es de al menos 97% IgG)

Cada vial de 10 ml contiene: 0,5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 100 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 200 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 400 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal

El porcentaje de subclases IgG es (valores aproximados):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 28,5%

IgG₃ 2,7%

IgG₄ 2,2%

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma humano procedente de donantes humanos.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml contiene 50 mg de D-sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido.

Flebogamma DIF es isotónico, con una osmolalidad de 240 a 370 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 4.4).

- 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.

4.2 Posología y forma de administración

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 a 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 con mieloma múltiple en fase estacionaria, que no respondieron a la inmunización de 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.

Immunomodulación:		
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 DIF 50 mg/ml está contraindicado en niños de 0 a 2 años (ver sección 4.3).

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 DIF 50 mg/ml debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01-0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

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

Intolerancia a la fructosa (ver sección 4.4).

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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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 4.2 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 0,01-0,02 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.

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 tromboticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y con historia de enfermedad vascular o eventos tromboticos, 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 mm^3 , 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).

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 4.8)

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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.

Lactancia

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.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 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 4.4).

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 4.4.

Tabla de las reacciones adversas

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 DIF 50 mg/ml

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipertensión, hipertensión diastólica, fluctuaciones en la presión sanguínea	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis, tos, dificultad respiratoria	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción con prurito, dermatitis de contacto	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, artralgia, mialgia, calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, reacción en el punto de perfusión	Frecuentes
	Rigidez, astenia, dolor, inflamación en el punto de perfusión, edema en el punto de perfusión, dolor en el punto de perfusión, prurito en el punto de perfusión, hinchazón en el punto de perfusión, migración del implante	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Test de Coombs positivo, disminución de la presión sistólica de la sangre, incremento de la presión sistólica de la sangre, incremento de la temperatura corporal	Poco frecuentes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia desde que se autorizó el medicamento 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 29 pacientes pediátricos (≤ 17 años) incluidos en los estudios de inmunodeficiencia primaria. Se observó que la proporción de cefalea, pirexia, taquicardias e hipotensión era mayor en niños que 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

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

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulina humana normal para administración intravascular. Código ATC: J06BA02.

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

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Normalmente se prepara a partir de mezclas de plasma de no menos de 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. En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/microlitros), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Se realizaron tres ensayos clínicos con Flebogamma DIF, dos de tratamiento de reposición en pacientes con inmunodeficiencia primaria (uno en adultos y en niños de más de 10 años y otro en niños de entre 2 y 16 años) y otro de inmunomodulación en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 DIF 50 mg/ml tiene una semivida de 30-32 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis única con ratas y cobayas. La ausencia de mortalidad en los estudios no-clínicos realizados con Flebogamma DIF con dosis de hasta 2500 mg/kg y la ausencia

total de reacciones adversas relevantes que afectaran al sistema respiratorio, circulatorio y nervioso central de los animales tratados demuestran la seguridad de Flebogamma DIF.

Los estudios de toxicidad a dosis repetida y los estudios de toxicidad embrio-fetal no se pueden realizar debido a la inducción y a la interferencia con anticuerpos. No se han estudiado los efectos del medicamento sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

D-sorbitol
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml o 400 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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/404/001-005

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

Fecha de la primera autorización: 23 de Agosto de 2007

Fecha de la última renovación: 30 de Agosto de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO MM/AAAA

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 100 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal100 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.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml contiene 50 mg de D-sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido.

Flebogamma DIF es isotónico, con una osmolalidad de 240 a 370 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 4.4).
- 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.

4.2 Posología y forma de administración

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 con mieloma múltiple en fase estacionaria, que no respondieron a la inmunización de 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:		
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 DIF 100 mg/ml está contraindicado en niños de 0 a 2 años (ver sección 4.3).

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 DIF 100 mg/ml 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 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

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

Intolerancia a la fructosa (ver sección 4.4).

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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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 4.2 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.

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).

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 4.8)

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.

Estudio de seguridad posautorización

Un estudio de seguridad posautorización sugirió una proporción mayor de perfusiones asociadas a efectos adversos potencialmente relacionados con Flebogamma DIF 100 mg/ml, comparado con Flebogamma DIF 50 mg/ml (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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.

Lactancia

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.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 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 4.4).

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 4.4.

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 4.2).

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 DIF 100 mg/ml

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 retrorinal, dolor en los senos nasales, sibilancia	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Frecuentes
	Distensión abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, flatulencia, vómitos	Poco frecuentes
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 pseudogripal, 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 cardíaca	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 (PTI). 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

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

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulina humana normal para administración intravascular. Código ATC: J06BA02.

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).

En un estudio de seguridad posautorización que incluyó 66 pacientes, Flebogamma DIF 100 mg/ml mostró una proporción mayor (18,46%, $n=24/130$) de perfusiones asociadas a efectos adversos

potencialmente relacionados que Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Sin embargo, un sujeto tratado con Flebogamma DIF 100 mg/ml presentó episodios leves de cefaleas en todas las perfusiones y otro paciente tuvo 2 episodios de pirexia en 2 perfusiones. Por tanto, se debe considerar que estos 2 sujetos contribuyeron al aumento de la frecuencia de perfusiones con reacciones en este grupo. No hubo más sujetos con más de 1 perfusión con reacciones adversas en ambos grupos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 DIF 100 mg/ml 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis única con ratas y cobayas. La ausencia de mortalidad en los estudios no-clínicos realizados con Flebogamma DIF con dosis de hasta 2500 mg/kg y la ausencia total de reacciones adversas relevantes que afectaran al sistema respiratorio, circulatorio y nervioso central de los animales tratados demuestran la seguridad de Flebogamma DIF.

Los estudios de toxicidad a dosis repetida y los estudios de toxicidad embrio-fetal no se pueden realizar debido a la inducción y a la interferencia con anticuerpos. No se han estudiado los efectos del medicamento sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

D-sorbitol
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/404/006-008

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

Fecha de la primera autorización: 23 de Agosto de 2007

Fecha de la última renovación: 30 de Agosto de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO MM/AAAA

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2,
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, España

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2,
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de los lotes**

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (0,5 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 50 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

0,5 g / 10 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

D-sorbitol, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/404/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (2,5 g, 5 g, 10 g y 20 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 50 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

D-sorbitol, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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.

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL (5 g, 10 g y 20 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 50 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 50 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

D-sorbitol, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

5 g / 100 ml
10 g / 200 ml
20 g / 400 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para colgar tirar aquí.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

ETIQUETA DEL VIAL (0,5 g y 2,5 g)

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

Flebogamma DIF 50 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 g / 10 ml
2,5 g / 50 ml

6. OTROS

Para colgar tirar aquí.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (5 g, 10 g y 20 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 100 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 100 mg de inmunoglobulina humana normal (IgIV) de los cuales al menos el 97% es IgG. El contenido máximo de IgA es de 100 microgramos/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

D-sorbitol, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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.

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/404/006
EU/1/07/404/007
EU/1/07/404/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL (5 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flebogamma DIF 100 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

5 g / 50 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para colgar tirar aquí
Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL (10 g y 20 g)

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

Flebogamma DIF 100 mg/ml solución para perfusión
Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

D-sorbitol, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

10 g/ 100 ml

20 g/ 200 ml

5. FORMA Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Para colgar tirar aquí
Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Flebogamma DIF 50 mg/ml 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 se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es 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, una proteína altamente purificada extraída del plasma humano (una parte de la sangre de los donantes). 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 (Flebogamma DIF se usa en el tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria (SIP), una deficiencia congénita de anticuerpos (grupo 1).
- 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 (grupo 2).
 - en pacientes con mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) que no respondieron a la inmunización contra el neumococo (grupo 3).
 - en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona (grupo 4).
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas (grupo 5).

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 magulladuras. 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 (IHF) 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 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 un mayor control en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (formación de coágulos en la sangre). En particular, informe a su médico si usted padece:

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

Pacientes con problemas renales

Si usted padece una enfermedad renal y recibe Flebogamma DIF por primera vez, usted podría padecer problemas renales.

Su médico considerará los factores de riesgo existentes en su caso y tomará las medidas oportunas, tales como reducir la velocidad de infusión o parar el tratamiento.

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 (indicado en etiqueta y caja después de Lote) 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 cardíaca 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.
- 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 (0,01-0,02 ml/kg/min). Si lo tolera bien, su médico puede aumentar gradualmente la velocidad de perfusión (hasta 0,1 ml/kg/min).

Uso en niños mayores de 2 años

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.

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. **Busque ayuda médica de forma inmediata 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 (cuyas señales 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 (cuyas 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 (efectos adversos en la piel).
- Incremento en los niveles de creatinina sérica (prueba que mide la función renal) y/o fallo renal agudo (cuyas 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:

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

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

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

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o disminución de la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad (fatiga)
- dolor

- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante o desplazamiento del acceso intravenoso

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

- dolor en el pecho
- eritema (enrojecimiento de la piel)
- malestar
- disnea (dificultad para respirar)

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Se observó que la proporción de dolor de cabeza, fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la presión sanguínea fue mayor en niños que en adultos.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Flebogamma DIF

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

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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 50 mg de inmunoglobulina humana normal, de la que al menos el 97% es IgG.

Cada vial de 10 ml contiene: 0,5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 100 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 200 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 400 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal

El porcentaje de subclases de IgG es aproximadamente 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ y 2,2% IgG₄. El contenido en IgA es inferior a 50 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 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml y 20 g/400 ml.

Tamaño del envase: 1 vial

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/LT/
LU/MT/NL/RO/SI**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Laboratoire Novex Pharma
Tél: +33 (0)1 41 27 59 56

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

SK
Grifols International, S.A.
Tel: +421 2 44 63 82 01

UK
Grifols UK Ltd.
Tel: +44 845 2413090

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

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

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe 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:		
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

Flebogamma DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01-0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Incompatibilidades

Flebogamma DIF no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones especiales

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 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.

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.

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 estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

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

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.

Instrucciones de manipulación y eliminación

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma DIF si la solución está turbia o presenta sedimentos.

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.

Prospecto: información para el usuario

Flebogamma DIF 100 mg/ml 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 se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es 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, una proteína altamente purificada extraída del plasma humano (una parte de la sangre de los donantes). 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 (Flebogamma DIF se usa en el tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria (SIP), una deficiencia congénita de anticuerpos (grupo 1).
- 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 (grupo 2).
 - en pacientes con mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) que no respondieron a la inmunización contra el neumococo (grupo 3).
 - en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona (grupo 4).
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas (grupo 5).

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 magulladuras. 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 (IHF) 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 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 control en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (formación de coágulos en la sangre). En particular, informe a su médico si usted padece:

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

Pacientes con problemas renales

Si usted padece una enfermedad renal y recibe Flebogamma DIF por primera vez, usted podría padecer problemas renales.

Su médico considerará los factores de riesgo existentes en su caso y tomará las medidas oportunas, tales como reducir la velocidad de infusión o parar el tratamiento.

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 (indicado en etiqueta y caja después de Lote) 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 cardíaca 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.
- 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 mayores de 2 años

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.

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. **Busque ayuda médica de forma inmediata 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 (cuyas señales 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 (cuyas 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 (cuyas 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

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 cardíaco

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

- disnea (dificultad para respirar)

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.

Los efectos adversos pueden disminuir si en lugar de Flebogamma DIF 100 mg/ml se administra Flebogamma DIF 50 mg/ml. Consulte a su médico si aumentan los efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Flebogamma DIF

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

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

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

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.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/

LT/LU/MT/NL/RO/SI

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +34 93 571 01 00

CZ

Grifols S.R.O.

Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Laboratoire Novex Pharma
Tél: +33 (0)1 41 27 59 56

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

SK
Grifols International, S.A.
Tel: +421 2 44 63 82 01

UK
Grifols UK Ltd.
Tel: +44 845 2413090

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

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

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe 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

Immunomodulación:		
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

Flebogamma DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros 30 minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 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 perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores 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%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Incompatibilidades

Flebogamma DIF no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones especiales

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 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.

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.

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 estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

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

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.

Instrucciones de manipulación y eliminación

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma DIF si la solución está turbia o presenta sedimentos.

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.